

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

VITRAKVI 25 mg trde kapsule  
VITRAKVI 100 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### VITRAKVI 25 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje larotrektrinibijev sulfat, kar ustreza 25 mg larotrektriniba.

### VITRAKVI 100 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje larotrektrinibijev sulfat, kar ustreza 100 mg larotrektriniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

### VITRAKVI 25 mg trde kapsule

bela, neprozorna, trda želatinasta kapsula, velikosti 2 (18 mm dolga x 6 mm široka), z modrim odtisnjanim znakom »BAYER« v obliki križa in napisom »LARO 25 mg« na telesu kapsule

### VITRAKVI 100 mg trde kapsule

bela, neprozorna, trda želatinasta kapsula, velikosti 0 (22 mm dolga x 7 mm široka), z modrim odtisnjanim znakom »BAYER« v obliki križa in napisom »LARO 100 mg« na telesu kapsule

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo VITRAKVI kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena nevrotropne receptorske tirozin kinaze (NTRK - Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase),

- ki imajo bolezen, ki je lokalno napredovala, bolezen z metastazami ali kjer bi kirurška resekcija verjetno povzročila hudo obolevnost, in
- pri katerih ni zadovoljivih možnosti zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom VITRAKVI lahko uvedejo le zdravniki, ki imajo izkušnje z dajanjem zdravil za zdravljenje raka.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom VITRAKVI je treba v vzorcu tumorja z validiranim testom potrditi prisotnost fuzije genov *NTRK*.

## Odmerjanje

### *Odrasli*

Priporočeni odmerek zdravila pri odraslih je 100 mg larotrektriniba dvakrat na dan, dokler ne pride do napredovanja bolezni ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

### *Pediatrična populacija*

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih je odvisno od telesne površine. Priporočeni odmerek zdravila pri pediatričnih bolnikih je 100 mg/m<sup>2</sup> larotrektriniba dvakrat na dan, z največ 100 mg na odmerek, dokler ne pride do napredovanja bolezni ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

### *Pozabljeni odmerek*

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ne sme hkrati vzeti dveh odmerkov, da bi nadomestil pozabljeni odmerek. Bolnik naj vzame naslednji odmerek kot običajno. Če bolnik po zaužitem odmerku bruha, naj ne vzame dodatnega odmerka, da bi nadomestil izbruhani odmerek.

### *Sprememba odmerka*

Pri vseh neželenih učinkih 2. stopnje se lahko nadaljuje z odmerjanjem, vendar je priporočljivo skrbno spremljanje bolnika, da se prepreči povečanje toksičnosti. Bolnike s povečanjem vrednosti ALT in/ali povečanjem vrednosti AST 2. stopnje je treba po ugotovljeni toksičnosti 2. stopnje spremljati z rednimi laboratorijskimi preiskavami vsak teden oziroma vsaka dva tedna, da se ugotovi, ali je potrebna prekinitev zdravljenja ali zmanjšanje odmerka.

Za neželene učinke 3. ali 4. stopnje:

- Uporabo zdravila VITRAKVI je treba opustiti, dokler neželeni učinek ne izzveni ali se izboljša na izhodiščno stanje ali 1. stopnjo. Če neželeni učinek izzveni v 4 tednih, nadaljujte s spremenjenim odmerkom.
- Uporabo zdravila VITRAKVI je treba trajno ukiniti, če neželeni učinek ne izzveni v 4 tednih.

Priporočene spremembe odmerka zdravila VITRAKVI pri pojavu neželenih učinkov so navedene v Preglednici 1.

### **Preglednica 1: Priporočene spremembe odmerka zdravila VITRAKVI pri pojavu neželenih učinkov**

| <b>Sprememba odmerka</b> | <b>Odrasli in pediatrični bolniki s telesno površino najmanj 1,0 m<sup>2</sup></b> | <b>Pediatrični bolniki s telesno površino manj kot 1,0 m<sup>2</sup></b> |
|--------------------------|--|--|
| <b>prva</b>              | 75 mg dvakrat na dan   | 75 mg/m <sup>2</sup> dvakrat na dan                                      |
| <b>druga</b>             | 50 mg dvakrat na dan   | 50 mg/m <sup>2</sup> dvakrat na dan                                      |
| <b>tretja</b>            | 100 mg enkrat na dan   | 25 mg/m <sup>2</sup> dvakrat na dan <sup>a</sup>                         |

<sup>a</sup> Pediatrični bolniki, ki prejemajo odmerek 25 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan, morajo nadaljevati s tem odmerkom, tudi če se njihova telesna površina med zdravljenjem poveča na več kot 1,0 m<sup>2</sup>. Pri tretji spremembi odmerka sme biti največji odmerek 25 mg dvakrat na dan.

Pri bolnikih, ki zdravila VITRAKVI po treh spremembah odmerka še vedno ne prenašajo, je treba uporabo zdravila VITRAKVI trajno ukiniti.

## Posebne populacije

### *Starejši*

Pri starejših bolnikih odmerka ni priporočljivo prilagajati (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara jeter*

Začetni odmerek zdravila VITRAKVI je treba zmanjšati za 50 % pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh B) do hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter. Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) se ne priporoča prilagoditve odmerka (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

### *Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4*

Če je potrebna sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4, je treba odmerek zdravila VITRAKVI zmanjšati za 50 %. Potem ko je bila uporaba zaviralca prekinjena za 3 do 5 razpolovnih časov izločanja, je treba nadaljevati z odmerkom zdravila VITRAKVI, ki ga je bolnik jemal pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

### Način uporabe

Zdravilo VITRAKVI je za peroralno uporabo.

Zdravilo VITRAKVI je na voljo v obliki kapsule ali peroralne raztopine z enakovredno biološko uporabnostjo pri peroralni uporabi in se ju sme uporabljati izmenično.

Bolniku je treba svetovati, da pogoltne celo kapsulo in hkrati popije kozarec vode. Zaradi grenkega okusa se kapsule ne sme odpirati, žvečiti ali zdrobiti.

Kapsule se smejo vzeti s hrano ali brez nje, vendar se jih ne sme jemati skupaj z grenivko ali sokom grenivke.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Učinkovitost pri različnih vrstah tumorjev

Korist zdravljenja z zdravilom VITRAKVI je bila ugotovljena pri preskušanjih z enim krakom, v katerih je bil vključen sorazmerno majhen vzorec bolnikov s tumorji s prisotno fuzijo gena *NTRK*. Ugodni učinki zdravila VITRAKVI so bili prikazani na podlagi splošne stopnje odziva in trajanja odziva pri omejenem številu vrst tumorjev. Učinek je lahko kvantitativno različen, odvisno od tipa tumorja, kakor tudi od sočasnih genskih sprememb (glejte poglavje 5.1). Zato je treba zdravilo VITRAKVI uporabiti le, če niso možna zdravljenja, za katere je bila dokazana klinična korist, ali kjer so bile take možnosti zdravljenja izčrpane (t. j. ni zadovoljivih možnosti zdravljenja).

### Nevrološki učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli larotrektinib, so poročali o nevroloških učinkih, vključno z vrtoglavico, težavami pri hoji in parestezijo (glejte poglavje 4.8). Večina nevroloških učinkov se je pojavila v prvih treh mesecih zdravljenja. Glede na resnost in trajanje teh simptomov je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja, zmanjšanju odmerka ali prekinitvi odmerjanja zdravila VITRAKVI (glejte poglavje 4.2).

### Zvišane vrednosti transaminaze

Pri bolnikih, ki so prejeli larotrektinib, so poročali o zvišanih vrednostih ALT in AST (glejte poglavje 4.8). Vrednosti ALT in AST so se zvišale predvsem v prvih 3 mesecih zdravljenja. Delovanje jeter, vključno z vrednostmi ALT in AST, je treba preveriti pred prvim odmerkom in enkrat mesečno prve 3 mesece zdravljenja, nato pa občasno med zdravljenjem in pogosteje pri bolnikih, pri katerih se pojavijo zvišane vrednosti transaminaz. Prenehanje ali trajna ukinitvev zdravljenja z

zdravilom VITRAKVI je odvisna od resnosti stanja. Če se z zdravljenjem preneha, je treba odmerki zdravila VITRAKVI pri nadaljevanju zdravljenja prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

#### Sočasna uporaba z induktorji CYP3A4/P-gp

Izogibajte se sočasni uporabi močnih ali zmernih induktorjev CYP3A4/P-gp z zdravilom VITRAKVI, ker obstaja tveganje za zmanjšano izpostavljenost (glejte poglavje 4.5).

#### Kontracepcija pri ženskah in moških

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem zdravila VITRAKVI in najmanj en mesec po zaključenem zdravljenju uporabljati visoko učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Moškim v reproduktivni dobi, ki imajo partnerko v rodni dobi, ki ni noseča, je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom VITRAKVI in vsaj en mesec po zadnjem odmerku uporabljajo visoko učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Učinek drugih zdravil na larotrektinib

##### *Učinki zaviralcev CYP3A, P-gp BCRP na larotrektinib*

Larotrektinib je substrat citokroma P450 (CYP) 3A, P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein). Sočasno dajanje zdravila VITRAKVI z močnimi zaviralci CYP3A, P-gp in zaviralci BCRP (npr. atazanavir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol ali grenivka) lahko poveča koncentracije larotrektiniba v plazmi (glejte poglavje 4.2).

Klinični podatki pri zdravih odraslih osebah kažejo, da sta se ob sočasni uporabi enkratnega 100-mg odmerka zdravila VITRAKVI z 200 mg itraconazola (močan zaviralec CYP3A in zaviralec P-gp ter BCRP) enkrat na dan, 7 dni, vrednosti  $C_{max}$  in AUC larotrektiniba zvišali za 2,8-krat oziroma 4,3-krat. Klinični podatki pri zdravih odraslih osebah kažejo, da sta se ob sočasni uporabi enkratnega 100-mg odmerka zdravila VITRAKVI z enkratnim 600-mg odmerkom rifampina (zaviralec P-gp in BCRP) vrednosti  $C_{max}$  in AUC larotrektiniba zvišali za 1,8-krat oziroma in 1,7-krat.

##### *Učinki induktorjev CYP3A in P-gp na larotrektinib*

Pri sočasni uporabi zdravila VITRAKVI z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A in P-gp (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampin ali šentjanževka) se lahko zmanjšajo koncentracije larotrektiniba v plazmi, zato se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Klinični podatki pri zdravih odraslih kažejo, da sta se ob sočasni uporabi enkratnega 100-mg odmerka zdravila VITRAKVI s 600 mg rifampina (močan induktor CYP3A in P-gp) dvakrat na dan 11 dni, vrednosti  $C_{max}$  in AUC larotrektiniba znižali za 71 % oziroma 81 %. Na voljo ni kliničnih podatkov o vplivu na zmerne induktorje, vendar pa se pričakuje zmanjšanja izpostavljenosti larotrektinibu.

#### Učinki larotrektiniba na druga sredstva

##### *Učinek larotrektiniba na substrate CYP3A*

Klinični podatki pri zdravih odraslih kažejo, da sta se ob sočasni uporabi zdravila VITRAKVI (100 mg dvakrat na dan 10 dni) vrednosti  $C_{max}$  in AUC peroralno zaužitega midazolama povečali za 1,7-krat v primerjavi z jemanjem samo midazolama, kar kaže na to, da je larotrektinib šibak zaviralec CYP3A.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo VITRAKVI, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi substratov CYP3A z ozkim terapevtskim oknom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimoziid, kinidin, sirolimus ali takrolimus). Če je pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo VITRAKVI, potrebna sočasna uporaba teh substratov CYP3A z ozkim terapevtskim oknom, bo zaradi neželenih učinkov morda potrebno zmanjšanje odmerka substratov CYP3A.

#### *Učinek larotrektiniba na substrate CYP2B6*

Študije *in vitro* kažejo, da larotrektinib inducira CYP2B6. Sočasna uporaba larotrektiniba s substrati CYP2B6 (npr. bupropion, efavirenz) lahko zmanjša njihovo izpostavljenost.

#### *Učinek larotrektiniba na substrate drugih prenašalcev*

Študije *in vitro* kažejo, da je larotrektinib zaviralec OATP1B1. Kliničnih študij za ugotavljanje interakcij s substrati OATP1B1 niso izvedli. Zato ni mogoče izključiti, ali sočasna uporaba larotrektiniba s substrati OATP1B1 (npr. valsartan, statini) lahko poveča njihovo izpostavljenost.

#### *Učinek larotrektiniba na substrate encimov reguliranih s PXR*

Študije *in vitro* kažejo, da je larotrektinib šibak induktor encimov, reguliranih s PXR (npr. družina CYP2C in UGT). Pri sočasni uporabi larotrektiniba s substrati CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19 (npr. repaglinid, varfarin, tolbutamid ali omeprazol) se lahko zmanjša njihova izpostavljenost.

#### *Hormonski kontraceptivi*

Ni znano ali larotrektinib lahko zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov. Ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, je treba svetovati, naj dodatno uporabljajo še pregradno kontracepcijsko metodo.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Glede na mehanizem delovanja, pri dajanju larotrektiniba nosečnicam ni mogoče izključiti poškodbe ploda. Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom VITRAKVI opraviti test nosečnosti.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom VITRAKVI in vsaj en mesec po zadnjem odmerku uporabljajo visoko učinkovito kontracepcijsko metodo. Ni znano ali larotrektinib lahko zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov. Ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, je treba svetovati, naj dodatno uporabljajo še pregradno kontracepcijsko metodo.

Moškim v rodni dobi, ki imajo partnerko v rodni dobi, ki ni noseča, je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom VITRAKVI in vsaj en mesec po zadnjem odmerku uporabljajo visoko učinkovito kontracepcijsko metodo.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi larotrektiniba pri nosečnicah ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnosti se je med nosečnostjo uporabi zdravila VITRAKVI bolje izogibati.

### Dojenje

Ni znano, ali se larotrektinib/presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenčka/otroka se ne da izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom VITRAKVI in še 3 dni po zadnjem odmerku se ne sme dojiti.

### Plodnost

Kliničnih podatkov o učinku larotrektiniba na plodnost ni. V študijah o toksičnosti ponavljajočih odmerkov niso opazili pomembnih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo VITRAKVI ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih, ki so prejeli larotrektinib, so v prvih treh mesecih zdravljenja poročali o vrtoglavici in utrujenosti, večinoma 1. ali 2. stopnje. To lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev v tem obdobju. Bolnikom je treba svetovati naj ne vozijo in upravljajo strojev, dokler niso povsem prepričani, da zdravljenje z zdravilom VITRAKVI pri njih nima škodljivih učinkov (glejte poglavje 4.4).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki zdravila VITRAKVI ( $\geq 20\%$ ) po padajoči pogostnosti so bili: zvišana vrednost ALT (32%), utrujenost (30%), obstipacija (29%), zvišana vrednost AST (27%), omotica (26%), bruhanje (23%), anemija (23%) in navzea (22%).

Večina teh neželenih učinkov je bila ocenjena kot 1. ali 2. stopnje. Najvišja stopnja zmanjšanja števila nevtrofilcev (1%), zvišanja vrednosti ALT (1%) in zvišanja vrednosti AST ( $< 1\%$ ), o katerih so poročali, je bila 4. stopnja. Najvišja stopnja anemije, povečanja telesne mase, utrujenosti, vrtoglavice, parestezije, mišične šibkosti, navzee, mialgije, težav pri hoji, bruhanja in zmanjšanja števila levkocitov, o katerih so poročali, je bila 3. stopnja. Vsi neželeni dogodki 3. stopnje, o katerih so poročali, so se pojavili pri manj kot 5% bolnikov, razen anemije (8%).

Do trajne ukinitve zdravljenja z zdravilom VITRAKVI zaradi neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem in so jih pripisali preskušnemu zdravilu, je prišlo pri 5% bolnikov (po en primer zaradi zvišanja vrednosti ALT, zvišanja vrednosti AST, adenokarcinoma žolčevoda, težav pri hoji, perforacije v črevesju, zlatenice, napredovanja maligne novotvorbe, zmanjšane števila nevtrofilcev, majhne obstrukcije v črevesju, kompresije hrbtenjače in virusne okužbe). Večina neželenih učinkov, zaradi katerih je bilo potrebno zmanjšanje odmerka, se je pojavila v prvih treh mesecih zdravljenja.

##### Tabelarni pregled neželenih učinkov

Varnost zdravila VITRAKVI je bila ocenjena pri 196 bolnikih z rakom z dokazano fuzijo TRK v enem od treh kliničnih preskušanj, ki trenutno potekajo, tj. v študijah 1 in 2 (»NAVIGATE«) in 3 (»SCOUT«). V varnostni populaciji je bila mediana starost bolnikov 37,5 let (razpon: 0,1; 84), 37% bolnikov je bilo pediatričnih bolnikov. Mediana časa zdravljenja za celotno varnostno populacijo ( $n = 196$ ) je bila 9,3 meseca (razpon: 0,10; 51,6).

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri bolnikih ( $n = 196$ ), zdravljenih z zdravilom VITRAKVI, so prikazani v preglednicah 2 in 3.

Neželeni učinki zdravila so razvrščeni glede na organski sistem.

Skupine pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 2: Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri bolnikih z rakom z dokazano fuzijo TRK zdravljenimi z zdravilom VITRAKVI v priporočenih odmerkih (skupna varnostna populacija, n = 196)**

| <b>Organski sistem</b>                                       | <b>Pogostnost</b> | <b>Vse stopnje</b>  | <b>Stopnji 3 in 4</b>   |
|--|-------------------|---|---|
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>                  | zelo pogosti      | anemija<br>zmanjšano število nevtrofilcev (nevtropenija)<br>zmanjšano število levkocitov (levkopenija)  |   |
|  | pogosti           |   | anemija<br>zmanjšano število nevtrofilcev (nevtropenija) <sup>a</sup>   |
|  | občasni           |   | zmanjšano število levkocitov (levkopenija)  |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                      | zelo pogosti      | omotica   |   |
|  | pogosti           | težave pri hoji<br>parestezija  | omotica<br>parestezija  |
|  | občasni           |   | težave pri hoji   |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                      | zelo pogosti      | navzea<br>obstipacija<br>bruhanje   |   |
|  | pogosti           | disgevizija <sup>b</sup>  |   |
|  | občasni           |   | navzea<br>bruhanje  |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> | zelo pogosti      | mialgija  |   |
|  | pogosti           | mišična šibkost   | mialgija<br>mišična šibkost   |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       | zelo pogosti      | utrujenost  |   |
|  | pogosti           |   | utrujenost  |
| <b>Preiskave</b>   | zelo pogosti      | zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)<br>zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST)<br>povečana telesna masa (nenormalno povečanje telesne mase) |   |
|  | pogosti           | zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi  | zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) <sup>a</sup><br>zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) <sup>a</sup><br>povečana telesna masa (nenormalno povečanje telesne mase) |

<sup>a</sup> poročali so o učinkih 4. stopnje

<sup>b</sup> neželeni učinek disgevizija vključuje priporočena izraza »disgevizija« in »motnja okusa«



**Preglednica 3: Neželjeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih z rakom z dokazano fuzijo TRK zdravljenimi z zdravilom VITRAKVI v priporočenih odmerkih (n = 73); vse stopnje**

| Organski sistem  | Pogostnost   | Dojenčki in majhni otroci (n = 29) <sup>a</sup>  | Otroci (n = 30) <sup>b</sup>   | Mladostniki (n = 14) <sup>c</sup>  | Pediatrični bolniki (n = 73)   |
|--|--------------|--|--|--|--|
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>                  | zelo pogosti | anemija zmanjšano število nevtrofilcev (nevtropenija) zmanjšano število levkocitov (levkopenija)   | anemija zmanjšano število nevtrofilcev (nevtropenija) zmanjšano število levkocitov (levkopenija)   | zmanjšano število nevtrofilcev (nevtropenija) zmanjšano število levkocitov (levkopenija)   | anemija zmanjšano število nevtrofilcev (nevtropenija) zmanjšano število levkocitov (levkopenija)   |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                      | zelo pogosti |  |  | omotica  |  |
|  | pogosti      |  | omotica parestezija težave pri hoji  | parestezija  | vrtočlavinica parestezija težave pri hoji  |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                      | zelo pogosti | navzea obstipacija bruhanje  | navzea obstipacija bruhanje  | navzea bruhanje  | navzea obstipacija bruhanje  |
|  | pogosti      |  | disgevizija  | obstipacija  | disgevizija  |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> | pogosti      |  | mialgija mišična šibkost   | mialgija mišična šibkost   | mialgija mišična šibkost   |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       | zelo pogosti | utrujenost   | utrujenost   | utrujenost   | utrujenost   |
| <b>Preiskave</b>   | zelo pogosti | zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) povečana telesna masa (nenormalno povečanje telesne mase) zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi | zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi | zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi | zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) povečana telesna masa (nenormalno povečanje telesne mase) zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi |
|  | pogosti      |  | povečana telesna masa (nenormalno povečanje telesne mase)  | povečana telesna masa (nenormalno povečanje telesne mase)  |  |

<sup>a</sup> Dojenčki/majhni otroci (stari od 28 dni do 23 mesecev): poročali so o dveh primerih zmanjšanja števila nevtrofilcev (nevtropenija) 4. stopnje. Učinki 3. stopnje so vključevali sedem primerov zmanjšanja števila nevtrofilcev (nevtropenija),

tri primere anemije, tri primere povečanja telesne mase (nenormalnega povečanja telesne mase) ter po en primer zvišane vrednosti ALT in bruhanja.

<sup>b</sup> Otroci (stari od 2 do 11 let): o učinkih 4. stopnje niso poročali. Pri učinkih 3. stopnje so poročali o treh primerih zmanjšanja števila nevtrofilcev (nevtropenija) ter o po enem primeru parestezije in mialgije.

<sup>c</sup> Mladostniki (stari od 12 do manj kot 18 let): o učinkih 3. in 4. stopnje niso poročali.

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Nevrološki učinki*

V celotni podatkovni zbirki o varnosti (n = 196) je bila najvišja stopnja nevroloških učinkov, ki so jih opazili, 3. stopnja; opazili so jo pri petih (3 %) bolnikih, in je vključevala omotico (dva bolnika; 1 %), parestezijo (dva bolnika, 1 %) in težave pri hoji (en bolnik, < 1 %). Celokupna incidenca omotice je bila 26 %, 8 % za parestezijo in 4 % za težave pri hoji. Med nevrološkimi učinki, zaradi katerih je bila potrebna sprememba odmerka, so bili omotica (2 %), parestezija (1 %) in težave pri hoji (< 1 %). Pri enem bolniku je bila zaradi težav pri hoji 3. stopnje potrebna trajna ukinitiv zdravljenja. Bolniki z dokazanim protitumorskim delovanjem, pri katerih je bilo potrebno znižanje odmerka, so v vseh primerih razen enega lahko nadaljevali zdravljenje z jemanjem zmanjšane odmerka in/ali po prilagojenem režimu zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

### *Zvišane vrednosti transaminaze*

V celotni podatkovni zbirki o varnosti (n = 196) je bila najvišja stopnja zvišanja vrednosti ALT, ki so jo opazili, 4. stopnje pri 2 bolnikih (1 %), in zvišanje vrednosti AST pri 1 bolniku (< 1 %). Zvišanja vrednosti ALT in AST 3. stopnje so opazili pri 4 (2 %) oziroma 2 (1 %) bolnikih. Večina zvišanj 3. stopnje je bila prehodnih in se je pojavila v prvem ali drugem mesecu zdravljenja ter se je vrnila na 1. stopnjo po 3 - 4 mesecih. Zvišanja vrednosti ALT in AST 2. stopnje so opazili pri 10 (5 %) oziroma 8 (4 %) bolnikih. Zvišanja vrednosti ALT in AST 1. stopnje so opazili pri 47 (24 %) oziroma 41 (21 %) bolnikih.

Zvišanja vrednosti ALT in AST, zaradi katerih so bile potrebne spremembe odmerkov, so se pojavila pri 10 (5 %) oziroma 8 (4 %) bolnikih (glejte poglavje 4.4). Pri nobenem bolniku niso trajno ukinitiv zdravljenja zaradi zvišanja vrednosti ALT in AST 3. - 4. stopnje.

## Dodatne informacije o posebnih populacijah

### *Pediatrična populacija*

Od 196 bolnikov, zdravljenih z zdravilom VITRAKVI, je bilo 73 (37 %) bolnikov starih od 28 dni do 18 let. Med temi 73 bolniki jih je bilo 40 % starih od 28 dni do < 2 leti (n = 29), 41 % jih je bilo starih od 2 leti do < 12 let (n = 30) in 19 % jih je bilo starih od 12 let do < 18 let (n = 14). Varnostni profil pri pediatrični populaciji (< 18 let) glede neželenih učinkov, o katerih so poročali, je bil skladen s tistimi, ki so jih opazili pri odrasli populaciji. Večina neželenih učinkov je bilo 1. ali 2. stopnje (glejte preglednico 3) in so izzveneli ne da bi bil spremenjen odmerek ali bi bilo prekinjeno zdravljenje z zdravilom VITRAKVI. Neželeni učinki bruhanje (38 % v primerjavi s 15 % pri odraslih), zmanjšano število levkocitov (16 % v primerjavi s 11 % pri odraslih), zmanjšano število nevtrofilcev (27 % v primerjavi s 7 % pri odraslih) in zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi (12 % v primerjavi s 4 % pri odraslih) so bili pogostejši pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih.

### *Starejši*

Od 196 bolnikov v celotni varnostni populaciji, ki so prejeli zdravilo VITRAKVI, je bilo 35 (18 %) bolnikov starih 65 let ali več in 10 (5 %) bolnikov starih 75 let ali več. Varnostni profil pri starejših bolnikih (≥ 65 let) je skladen s profilom pri mlajših bolnikih. Neželeni učinek težave pri hoji (11 % v primerjavi s 5 % pri vseh odraslih bolnikih) je bil pogostejši pri bolnikih, starih 65 let ali več.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila VITRAKVI so omejene. Simptomi prevelikega odmerjanja niso ugotovljeni. V primeru prevelikega odmerjanja morajo zdravniki upoštevati ustrezne splošne podporne ukrepe in zdraviti simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastična sredstva in imunomodulatorji, antineoplastična sredstva, zaviralci proteinskih kinaz; oznaka ATC: L01XE53

#### Mehanizem delovanja

Larotrektinib je kompetitivni zaviralec adenozin trifosfata (ATP) ter selektivni zaviralec tropomiozin receptorske kinaze (TRK), ki je bil racionalno zasnovan za izogibanje aktivnosti z ne-tarčnimi kinazami. Tarča za larotrektinib je družina proteinov TRK, vključno s TRKA, TRKB in TRKC, ki jih kodirajo geni *NTRK1*, *NTRK2* oziroma *NTRK3*. V širšem naboru specifičnih encimskih testov je larotrektinib zaviral TRKA, TRKB in TRKC z vrednostmi  $IC_{50}$  med 5–11 nM. Edina druga aktivnost kinaze se je pojavila pri 100-krat večjih koncentracijah. V *in vitro* ter *in vivo* tumorskih modelih je larotrektinib pokazal protitumorsko delovanje v celicah s konstitutivno aktivacijo proteinov TRK, ki je posledica genskih fuzij, izbrisa regulatorne domene proteina, ali v celicah s prekomerno izraženim proteinom TRK.

Okvirno genske fuzije, ki izvirajo iz kromosomske prerazporeditve človeških genov *NTRK1*, *NTRK2* in *NTRK3*, povzročajo nastanek onkogenih fuzijskih proteinov TRK. Novo nastali himerni onkogeni proteini se aberantno izražajo, kar povzroči spodbujanje konstitutivne aktivnosti kinaze in posledično aktivacijo vzdolž celičnih signalnih poti, ki sodelujejo pri celični proliferaciji in preživetju, in s tem privedejo do raka z dokazano fuzijo TRK.

Po prehodu na zaviralce TRK so opazili mutacije, ki povzročajo pridobljeno odpornost. Larotrektinib je imel minimalno aktivnost v celičnih linijah, s točkovnimi mutacijami v domeni kinaze TRKA, vključno s klinično ugotovljeno mutacijo G595R, ki povzroča pridobljeno odpornost. Točkovne mutacije v domeni kinaze TRKC s klinično ugotovljeno pridobljeno odpornostjo na larotrektinib vključujejo G623R, G696A in F617L.

Molekularni vzroki za primarno odpornost na larotrektinib niso znani. Ni znano, ali prisotnost sočasnega onkogenega dejavnika poleg fuzije genov *NTRK* vpliva na TRK inhibicijo. Izmerjeni vpliv katere koli sočasne spremembe genoma na učinkovitost larotrektiniba je navedena v nadaljevanju (glejte klinična učinkovitost).

#### Farmakodinamični učinki

##### *Srčna elektrofiziologija*

Pri 36 zdravih odraslih osebah, ki so prejemale enkratne odmerke od 100 mg do 900 mg, zdravilo VITRAKVI ni klinično pomembno podaljšalo intervala QT.

Odmerek 200 mg ustreza najvišji izpostavljenosti ( $C_{max}$ ), podobno, kot je opažena v stanju dinamičnega ravnovesja za larotrektinib 100 mg dvakrat na dan. Pri odmerjanju zdravila VITRAKVI so opazili skrajšanje intervala QTcF, pri čemer so največji povprečni učinek opazili od 3 do 24 ur po  $C_{max}$ , z geometričnim povprečnim zmanjšanjem QTcF od izhodišča za -13,2 msec (razpon od -10 do -15,6 msec). Klinični pomen te ugotovitve ni bil dokazan.

## Klinična učinkovitost

### *Pregled študij*

Učinkovitost in varnost zdravila VITRAKVI so preučevali v treh multicentričnih, odprtih kliničnih študijah z enim krakom pri odraslih in pediatričnih bolnikih z rakom (preglednica 4). Študije še potekajo.

Bolniki z ali brez dokumentirane fuzije gena *NTRK* so lahko sodelovali v študiji 1 in študiji 3 (»SCOUT«). Bolniki, ki so sodelovali v študiji 2 (»NAVIGATE«), so morali imeti raka z dokazano fuzijo TRK. V združeno analizo izsledkov učinkovitosti je bilo vključenih 164 bolnikov z rakom z dokazano fuzijo TRK, ki so sodelovali v treh študijah in so imeli bolezen opredeljeno po kriterijih RECIST v1.1, primarni tumor izven osrednjega živčevja in so od julija 2019 prejeli najmanj en odmerek larotrektriniba. Pri teh bolnikih je bilo potrebno predhodno standardno zdravljenje glede na vrsto tumorja in stadij bolezni ali pa bi jim bilo treba po mnenju raziskovalca opraviti radikalni kirurški poseg (na primer amputacijo uda, resekcijo obraza ali poseg, ki povzroča paralizo) ali pa pri napredovanju bolezni verjetno ne bi prenašali standardnih vrst zdravljenja, ki so na voljo, oziroma od njih verjetno ne bi imeli klinično pomembne koristi. Glavni merili učinkovitosti izida sta bila celokupni delež odziva (ORR - overall response rate) in trajanje odziva (DOR - duration of response), ki ju je opredelil neodvisni odbor za pregled, katerega člani niso imeli vpogleda v druge podatke bolnikov vključenih v raziskavo (BIRC - blinded independent review committee).

Poleg tega je bilo 24 bolnikov s primarnimi tumorji osrednjega živčevja in merljivo boleznijo na izhodišču, zdravljenih v študiji 2 (»NAVIGATE«) in študiji 3 (»SCOUT«). Vsi bolniki s primarnim tumorjem osrednjega živčevja so se predhodno zdravili zaradi raka (operacija, radioterapija in/ali predhodno sistemska zdravljenje). Odzive tumorja so raziskovalci ocenili z uporabo kriterijev RANO ali RECIST v1.1.

Za identifikacijo fuzij genov *NTRK* so bile uporabljene molekularne testne metode: sekvenciranje druge generacije (NGS) pri 166 bolnikih, polimerazna verižna reakcija z reverzno transkriptazo (RT-PCR) pri 9 bolnikih, fluorescenčne *in situ* hibridizacije (FISH) pri 12 bolnikih in NanoString pri 1 bolniku, kot jih rutinsko izvajajo v certificiranih laboratorijih.

**Preglednica 4: Klinične študije, vključene v analizo učinkovitosti pri solidnih in primarnih tumorjih osrednjega živčevja**

| Ime študije, zasnova študije in populacija bolnikov   | Odmerek in formulacija   | Vrste tumorjev, vključene v analizo učinkovitosti  | n   |
|---|--|--|-----|
| <p><b>študija 1</b><br/>NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odprta študija faze 1, s stopnjevanjem odmerka in podaljšanjem študije; za vključitev v podaljšano fazo študije je bila potrebna dokazana fuzija genov <i>NTRK</i></li> <li>odrasli bolniki (<math>\geq 18</math> let) z napredovalimi solidnimi tumorji s fuzijo genov <i>NTRK</i></li> </ul>   | odmerki do 200 mg enkrat ali dvakrat na dan (25 mg, 100 mg kapsule ali 20 mg/ml peroralna raztopina)     | ščitnica (n = 4)<br>žleza slinavka (n = 3)<br>GIST (n = 2) <sup>a</sup><br>sarkom mehkih tkiv (n = 2)<br>NDPR (n = 1) <sup>b, c</sup><br>rak neznanega izvora (n = 1)  | 13  |
| <p><b>študija 2</b> »NAVIGATE«<br/>NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mednarodna, odprta študija faze 2, tipa »košarica« pri tumorjih</li> <li>odrasli in pediatrični bolniki, stari <math>\geq 12</math> let, z napredovalimi solidnimi tumorji s fuzijo genov <i>NTRK</i></li> </ul>  | 100 mg dvakrat na dan (25 mg, 100 mg kapsule ali 20 mg/ml peroralna raztopina)                           | ščitnica (n = 23) <sup>b</sup><br>žleza slinavka (n = 18)<br>sarkom mehkih tkiv (n = 16)<br>NDPR (n = 11) <sup>b, c</sup><br>kolorektalni (n = 8)<br>primarni tumor osrednjega živčevja (n = 7)<br>melanom (n = 6)<br>dojka, nesekretorni (n = 3)<br>dojka, sekretorni (n = 2)<br>GIST (n = 2) <sup>a</sup><br>žolčevod (n = 2)<br>trebušna slinavka (n = 2)<br>DPR (n = 1) <sup>b, d</sup><br>slepič (n = 1)<br>kostni sarkom (n = 1)<br>jetra <sup>e</sup> (n = 1)<br>prostata (n = 1) | 105 |
| <p><b>študija 3</b> »SCOUT«<br/>NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mednarodna, odprta študija faze 1/2, s stopnjevanjem odmerka in podaljšanjem študije; v kohorti, vključeni v podaljšanje študije faze 2, so bili bolniki z napredovalimi solidnimi tumorji z dokazano fuzijo genov <i>NTRK</i>, vključno z lokalno napredovalim infantilnim fibrosarkomom</li> <li>pediatrični bolniki, stari <math>\geq 1</math> meseca do 21 let, z napredovalim rakom ali primarnimi tumorji osrednjega živčevja</li> </ul> | odmerki do 100 mg/m <sup>2</sup> dvakrat na dan (25 mg, 100 mg kapsule ali 20 mg/ml peroralna raztopina) | infantilni fibrosarkom (n = 32)<br>sarkom mehkih tkiv (n = 18)<br>primarni tumor osrednjega živčevja (n = 17)<br>kostni sarkom (n = 1)<br>kongenitalni mezoblastni nefrom (n = 1)<br>melanom (n = 1)   | 70  |
| Skupno število bolnikov (n)*  |  |  | 188 |

\* 164 bolnikov z oceno odziva tumorja s strani neodvisnega odbora za pregled in 24 bolnikov s primarnimi tumorji osrednjega živčevja (vključno z astrocitomom, glioblastomom, gliomom, glionevronalnimi tumorji, nevronalnimi in mešanji nevronalno/glialnimi tumorji in primitivnim nevroektodermalnim tumorjem) z raziskovalčevo oceno odziva tumorja

<sup>a</sup> GIST: gastrointestinalni stromalni tumor

<sup>b</sup> metastaze v možganih so opazili pri 6 bolnikih z NDPR, 4 bolnikih s tumorjem ščitnice, 2 bolnikih z melanomom, 1 bolniku z DPR in 1 bolniku z rakom dojke (nesekretornim)

<sup>c</sup> NDPR: nedrobnocelični pljučni rak

<sup>d</sup> DPR: drobnocelični pljučni rak

<sup>e</sup> karcinom jetrnih celic

Izhodiščne značilnosti združenih izsledkov za 164 bolnikov s solidnimi tumorji s fuzijo genov *NTRK* so bile naslednje: mediana starosti 42 let (razpon 0,1 - 84 let); 34 % < 18 let starosti in 66 % ≥ 18 let; 77 % belcev in 49 % moških; in ECOG PS 0–1 (86 %), 2 (12 %) ali 3 (2 %). Štiriindevetdeset odstotkov bolnikov je bilo predhodno zdravljenih zaradi raka, in sicer s kirurškim posegom, radioterapijo ali sistemskim zdravljenjem. Predhodno sistemsko zdravljenje je prejelo 77 % od teh bolnikov, z mediano 1 predhodnega režima sistemskega zdravljenja. Dvaindvajset odstotkov vseh bolnikov ni imelo nobenega predhodnega sistemskega zdravljenja. Pri teh 164 bolnikih so bile najpogostejše vrste tumorjev sarkom mehkega tkiva (22 %), infantilni fibrosarkom (20 %), rak ščitnice (16 %), tumor žleze slinavke (13 %) in pljučni rak (8 %).

Izhodišče značilnosti za 24 bolnikov s primarnimi tumorji osrednjega živčevja s fuzijo gena *NTRK*, ki so jih ocenili raziskovalci, so bili kot sledi: mediana starost 8 let (razpon 1,3 - 79 let); 20 bolnikov, starih < 18 let, in 4 bolniki ≥ 18 let; 19 belcev in 11 moških; ECOG PS 0-1 (22 bolnikov) ali 2 (1 bolnik). Vsi bolniki so se predhodno zdravili zaradi raka, in sicer s kirurškim posegom, radioterapijo ali sistemskim zdravljenjem. Mediana predhodnega režima sistemskega zdravljenja je bila 1.

#### Rezultati učinkovitosti

Združeni rezultati učinkovitosti za celokupni delež odziva, trajanje odziva in čas do prvega odziva, v populaciji primarne analize (n = 164) in z ad-hoc dodajanimi primarnimi tumorji osrednjega živčevja (n = 24), kar se kaže kot združena populacija (n = 188), so predstavljeni v preglednici 5 in preglednici 6.

#### Preglednica 5: Združeni rezultati učinkovitosti pri solidnih tumorjih z ali brez primarnih tumorjev osrednjega živčevja

| Parameter učinkovitosti                            | Analiza pri solidnih tumorjih brez primarnih tumorjev osrednjega živčevja (n = 164) <sup>a</sup> | Analiza pri solidnih tumorjih s primarnimi tumorji osrednjega živčevja (n=188) <sup>a, b</sup> |
|--|--|--|
| celokupni delež odziva (ORR) % (n)<br>[95-% IZ]    | 73 % (119)<br>[65; 79]   | 66 % (124)<br>[59; 73]   |
| popolni odziv (CR)                                 | 19 % (31)  | 18 % (33)  |
| patološki popoln odziv (CR) <sup>c</sup>           | 5 % (8)  | 4 % (8)  |
| delni odziv (PR)                                   | 49 % (80)  | 44 % (83) <sup>d</sup>   |
| čas do prvega odziva (mediana, meseci)<br>[razpon] | 1,84<br>[0,92; 14,55]  | 1,84<br>[0,92; 14,55]  |
| trajanje odziva (mediana, meseci)<br>[razpon]      | NR<br>[0,0+; 50,6+]  | NR<br>[0,0+; 50,6+]  |
| % s trajanjem ≥ 12 mesecev                         | 76 %   | 74 %   |
| % s trajanjem ≥ 24 mesecev                         | 67 %   | 65 %   |

NR: ni doseženo (*not reached*)

+ v času analize opazovanje še ni zaključeno

<sup>a</sup> Analiza neodvisnega odbora za pregled z uporabo kriterijev RECIST v1.1 za solidne tumorje, z izjemo primarnih tumorjev osrednjega živčevja (164 bolnikov).

<sup>b</sup> Ocena raziskovalca z uporabo kriterijev RANO ali RECIST v1.1 za primarne tumorje osrednjega živčevja (24 bolnikov).

<sup>c</sup> Patološki CR je bil CR, dosežen pri bolnikih, zdravljenih z larotrektinibom, pri katerih je bil kasneje izveden kirurški poseg, brez viabilnih tumorskih celic in z negativnimi robovi pri patološki oceni po kirurškem posegu. Najboljši odziv teh bolnikov pred kirurškim posegom je bil ponovno razvrščeni patološki CR po kirurškem posegu skladno z merili RECIST v.1.1.

<sup>d</sup> Dodatno je 1 % bolnikov (2 bolnika s primarnimi tumorji osrednjega živčevja) imelo delni odziv, ki pa še ni potrjen.

**Preglednica 6: Celokupni delež in trajanje odziva glede na vrsto tumorja**

| Vrsta tumorja                                   | Bolniki<br>(n = 188) | Celokupni delež odziva |             | Trajanje odziva |      |                 |
|---|----------------------|------------------------|-------------|-----------------|------|-----------------|
|   |                      | %                      | 95 % IZ     | meseci          |      | razpon (meseci) |
|   |                      |                        |             | ≥ 12            | ≥ 24 |                 |
| sarkom mehkih tkiv <sup>a</sup>                 | 36                   | 81 %                   | 64 %; 92 %  | 69 %            | 69 % | 0,0+; 50,6+     |
| infantilni fibrosarkom <sup>a</sup>             | 32                   | 97 %                   | 84 %; 100 % | 72 %            | 63 % | 1,6+; 28,6+     |
| ščitnica <sup>a</sup>                           | 27                   | 56 %                   | 35 %; 75 %  | 93 %            | 58 % | 3,7+; 32,9      |
| primarni tumor osrednjega živčevja <sup>b</sup> | 24                   | 21 %                   | 7 %; 42 %   | NR              | NR   | 1,7+; 10,1+     |
| žleza slinavka <sup>a</sup>                     | 21                   | 86 %                   | 64 %; 97 %  | 94 %            | 87 % | 1,9+; 44,7+     |
| pljuča <sup>a</sup>                             | 13                   | 77 %                   | 46 %; 95 %  | 62 %            | 62 % | 3,7; 36,8+      |
| debelo črevo <sup>a</sup>                       | 8                    | 38 %                   | 9 %; 76 %   | 50 %            | NR   | 5,4+; 20,7+     |
| melanom <sup>a</sup>                            | 7                    | 43 %                   | 10 %; 82 %  | 50 %            | NR   | 1,9+; 23,2+     |
| dojka <sup>a, c</sup>                           | 5                    | 60 %                   | 15 %; 95 %  | NR              | NR   | 5,6+; 9,2+      |
| gastrointestinalni stromalni tumor <sup>a</sup> | 4                    | 100 %                  | 40 %; 100 % | 75 %            | 38 % | 9,5; 31,1+      |
| kostni sarkom <sup>a</sup>                      | 2                    | 50 %                   | 1 %; 99 %   | 0 %             | 0 %  | 9,5             |
| holangiokarcinom <sup>a</sup>                   | 2                    | SD, NE                 | NA          | NA              | NA   | NA              |
| trebušna slinavka <sup>a</sup>                  | 2                    | SD, SD                 | NA          | NA              | NA   | NA              |
| kongenitalni mezoblastni nefrom <sup>a</sup>    | 1                    | 100 %                  | 3 %; 100 %  | 100 %           | NR   | 20,8+           |
| rak neznanega izvora                            | 1                    | 100 %                  | 3 %; 100 %  | 0 %             | 0 %  | 7,4             |
| slepč <sup>a</sup>                              | 1                    | SD                     | NA          | NA              | NA   | NA              |
| jetra   | 1                    | NE                     | NA          | NA              | NA   | NA              |
| prostata  | 1                    | PD                     | NA          | NA              | NA   | NA              |

DOR: trajanje odziva

NA: ni primerno zaradi majhnega števila ali pomanjkanja odziva

NE: ni mogoče oceniti

NR: ni doseženo

PD: napredovala bolezen

SD: stabilna bolezen

+ v času analize opazovanje še ni zaključeno

<sup>a</sup> analiza neodvisnega odbora za pregled z uporabo kriterijev RECIST v1.1

<sup>b</sup> ocena raziskovalca z uporabo kriterijev RANO ali RECIST v1.1 za bolnike s primarnim tumorjem osrednjega živčevja

<sup>c</sup> 3 bolniki so imeli nesekretorni rak dojke (1 bolnik s popolnim odzivom, 1 bolnik z delnim odzivom in 1 bolnik z napredovalo boleznijo) in 2 bolnika sekretorni rak dojke (1 bolnik z delnim odzivom in 1 bolnik s stabilno boleznijo)

Zaradi redkosti raka z dokazano fuzijo TRK so preučevali bolnike z različnimi vrstami tumorjev, pri čemer je bilo pri nekaterih vrstah tumorjev število bolnikov omejeno, kar ima za posledico negotovost pri oceni ORR glede na vrsto tumorja. Rezultati za celotno populacijo se lahko razlikujejo od opaženega odziva pri posameznih vrstah tumorjev.

V odrasli podpopulaciji (n = 109) je bil celokupni delež odziva 63 %. V pediatrični podpopulaciji (n = 55) je bil celokupni delež odziva 91 %.

Pri 165 bolnikih s široko molekularno karakterizacijo pred zdravljenjem z larotrektrinibom, je bil celokupni delež odziva pri 79 bolnikih, ki so imeli poleg fuzije gena *NTRK* tudi genomske spremembe 58 %. Pri 86 bolnikih brez drugih genomskih sprememb je bil celokupni delež odziva 74 %.

#### Združeni rezultati primarnih analiz

Združeni rezultati primarnih analiz so bili pridobljeni pri 164 bolnikih in niso vključevali primarnih tumorjev osrednjega živčevja. Glede na podatke iz julija 2019 je bila mediana časa zdravljenja pred napredovanjem bolezni 14,7 meseca (razpon: od 0,10 do 51,6 meseca). Štiriinštirideset odstotkov

bolnikov je prejelo zdravilo VITRAKVI 12 mesecev ali več, 21 % pa jih je prejelo zdravilo VITRAKVI 24 mesecev ali več; v času analize je nadaljnje spremljanje bolnikov še trajalo. V času analize ni bila dosežena mediana trajanja odziva, po ocenah je 76 % odzivov (95 % IZ: 67; 85) trajalo 12 mesecev ali dlje in 67 % odzivov (95 % IZ: 55; 78) 24 mesecev ali dlje. Devetdeset odstotkov (90 %) [95 % IZ: 85; 95] zdravljenih bolnikov je bilo živih eno leto po začetku zdravljenja in 82 % (95 % IZ: 75; 90) po dveh letih, pri čemer mediana skupnega preživetja še ni bila dosežena. V času analize je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni 33,4 meseca, delež preživetja brez napredovanja po 1 letu 66 % (95 % IZ: 58; 74) in po 2 letih 58 % (95 % IZ: 48; 67). V združeni primarni analizi je bila mediana spremembe velikosti tumorja 68 % zmanjšanje.

### Bolniki s primarnimi tumorji osrednjega živčevja

Ob zaključku zbiranja podatkov so pri 24 bolnikih s primarnimi tumorji osrednjega živčevja potrjen odziv opazili pri 5 bolnikih (21 %), in sicer so pri 2 od 24 bolnikov (8 %) opazili popoln odziv in pri 3 bolnikih (12,5 %) delni odziv. Pri 2 dodatnih bolnikih (8 %) so opazili delni odziv, ki še ni potrjen. Dodatno je 15 bolnikov (63 %) imelo stabilno bolezen. Dva bolnika (8 %) sta imela napredovalo bolezen. Ob zaključku zbiranja podatkov je zdravljenje trajalo od 1,2 do 21,4 meseca in je pri 15 od 24 bolnikov še potekalo, pri čemer je eden od teh bolnikov prejel zdravljenje po napredovanju bolezni.

### Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Pri bolnikih z rakom, ki so prejeli kapsule VITRAKVI, so bile najvišje koncentracije ( $C_{max}$ ) larotrektiniba v plazmi dosežene približno 1 uro po odmerjanju. Razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) je približno 3 ure in stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 8 dneh, sistemsko kopičenje pa je bilo 1,6-kratno. Ob jemanju priporočenega odmerka 100 mg dvakrat na dan sta bili aritmetična srednja vrednost stanja dinamičnega ravnovesja ( $\pm$  standardni odklon)  $C_{max}$  in dnevna vrednost AUC pri odraslih  $914 \pm 445$  ng/ml oziroma  $5410 \pm 3813$  ng\*h/ml. Študije *in vitro* kažejo, da larotrektinib ni substrat za OATP1B1 niti za OATP1B3.

Študije *in vitro* kažejo, da larotrektinib ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6 v klinično pomembnih koncentracijah in ni verjetno, da bi vplival na očistek substratov teh CYP.

Študije *in vitro* kažejo, da larotrektinib ne zavira prenašalcev BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 in MATE2-K v klinično pomembnih koncentracijah in ni verjetno, da bi vplival na očistek substratov teh prenašalcev.

### Absorpcija

Zdravilo VITRAKVI je na voljo v obliki kapsule in peroralne raztopine.

Srednja absolutna biološka uporabnost larotrektiniba je bila 34 % (razpon: 32 % do 37 %) po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg. Pri zdravih odraslih osebah je bila AUC larotrektiniba v peroralni raztopini podobna kot pri kapsuli, vendar z vrednostjo  $C_{max}$ , ki je bila 36 % višja pri zdravilu v obliki peroralne raztopine.

Pri zdravih osebah, ki so larotrektinib zaužile po obroku z visoko vsebnostjo maščob in kalorij se je  $C_{max}$  larotrektiniba zmanjšala za približno 35 %. V primerjavi z vrednostma  $C_{max}$  in AUC zjutraj na tešče, pa zaužitje zdravila po obroku z visoko vsebnostjo maščob in kalorij ni imelo vpliva na vrednost AUC.



### *Učinki snovi, ki višajo vrednost pH v želodcu, na larotrektinib*

Topnost larotrektiniba je odvisna od pH. Študije *in vitro* kažejo, da je larotrektinib v volumnu tekočine ki je pomembna za gastrointestinalni (GI) trakt, povsem topen pri vseh vrednostih pH v prebavilih. Zato ni verjetno, da bi snovi, ki spreminjajo vrednost pH, vplivale na larotrektinib.

### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve larotrektiniba pri zdravih odraslih osebah je bil 48 l po intravenskem dajanju i.v. mikrooznačevalca v povezavi s 100-mg peroralnim odmerkom. Vezava larotrektiniba na beljakovine v humani plazmi *in vitro* je bila približno 70 % in ni bila odvisna od koncentracije zdravila. Razmerje med koncentracijo zdravila v krvi in plazmi je bilo približno 0,9.

### Biotransformacija

Larotrektinib se je pretežno presnovil *in vitro* z encimom CYP3A4/5. Po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg radioaktivno označenega larotrektiniba zdravim odraslim osebam sta bili glavni radioaktivni komponenti zdravila v obtoku nespremenjeni larotrektinib (19 %) in O-glukuronid, ki nastane po izgubi dela hidroksiprolidin-sečnine (26 %).

### Eliminacija

Razpolovni čas larotrektiniba v plazmi bolnikov z rakom, ki so prejeli 100 mg zdravila VITRAKVI dvakrat na dan, je bila približno 3 ure. Povprečni očistek (CL) larotrektiniba po intravenskem dajanju i.v. mikrooznačevalca s 100-mg peroralnim odmerkom zdravila VITRAKVI je bil približno 34 l/h.

### Izločanje

Po peroralnem dajanju 100 mg radioaktivno označenega larotrektiniba zdravim odraslim osebam je bilo v blatu 58 % dane radioaktivnosti, v urinu pa 39 %, po dajanju i.v. mikrooznačevalca s 100-mg peroralnim odmerkom larotrektiniba, pa je bilo v blatu 35 % dane radioaktivnosti, v urinu pa 53 %. Kot nespremenjeno zdravilo se je po intravenskem dajanju i.v. mikrooznačevalca v urinu izločilo 29 % zdravila, kar kaže, da je neposredno izločanje skozi ledvice predstavljalo 29 % skupnega očistka.

### Linearnost/nelinearnost

Pri odmerkih do 400 mg sta bili vrednost območja pod krivuljo (AUC) in vrednost največje koncentracije v plazmi ( $C_{max}$ ) larotrektiniba po enkratnem odmerku pri zdravih odraslih osebah sorazmerni z odmerkom, pri odmerkih od 600 do 900 mg pa rahlo večji od sorazmerne vrednosti.

### Posebne populacije

#### *Pediatrični bolniki*

Na podlagi farmakokinetičnih analiz populacije, izpostavljenost ( $C_{max}$  in AUC) pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 meseca do < 3 mesecev) pri priporočenem odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> z največ 100 mg dvakrat na dan je bila 3-krat večja kot pri odraslih (starih 18 let ali več), ki so jim dajali odmerek 100 mg dvakrat na dan. Vrednost  $C_{max}$  pri pediatričnih bolnikih (starih  $\geq$  3 mesece do < 12 let) pri priporočenem odmerku je bila višja kot pri odraslih, medtem ko je bila vrednost AUC podobna kot pri odraslih. Pričakuje se, da bodo vrednosti  $C_{max}$  in AUC pri pediatričnih bolnikih starejših od 12 let pri priporočenem odmerku podobne kot pri odraslih.

Podatki, ki določajo izpostavljenost pri majhnih otrocih (starih od 1 meseca do < 6 let) pri priporočenem odmerku, so omejeni (n = 33).

#### *Starejši*

Podatki za starejše so omejeni. Farmakokinetični podatki so na voljo le za 2 bolnika, starejša od 65 let.

### *Bolniki z okvaro jeter*

Farmakokinetično študijo so izvedli pri osebah z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) in hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter ter pri zdravih odraslih kontrolnih osebah z normalnim delovanjem jeter, ki so se ujemale glede na starost, indeks telesne mase in spol. Vse osebe so prejele enkratni odmerek 100 mg larotrektiniba. Pri osebah z blago, zmerno in hudo okvaro jeter so opazili zvečane vrednosti  $AUC_{0-inf}$  larotrektiniba, in sicer za 1,3-, 2- oziroma 3,2-krat v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Opazili so rahlo zvečane vrednosti  $C_{max}$ , in sicer za 1,1-, 1,1- oziroma 1,5-krat.

### *Bolniki z okvaro ledvic*

Farmakokinetično študijo so izvedli pri osebah z ledvično boleznijo v končnem stadiju, ki so bili na dializi, ter pri zdravih odraslih kontrolnih osebah z normalnim delovanjem ledvic, ki so se ujemale glede na starost, indeks telesne mase in spol. Vse osebe so prejele enkratni odmerek 100 mg larotrektiniba. Pri bolnikih z okvaro ledvic so opazili zvečane vrednosti  $C_{max}$  in  $AUC_{0-inf}$  larotrektiniba, in sicer za 1,25- oziroma 1,46-krat v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic.

### *Druge posebne populacije*

Ne kaže, da bi spol klinično pomembno vplival na farmakokinetiko larotrektiniba. Za oceno možnega vpliva rase na sistemsko izpostavljenost larotrektinibu ni dovolj podatkov.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Sistemska toksičnost

Sistemska toksičnost so ocenili v študijah na podganah in opicah; zdravilo so jim dajali peroralno, vsak dan do 3 mesece. Kožne lezije, zaradi katerih je bila velikost odmerka omejena in so bile primarno odgovorne za umrljivost in obolevnost, so opazili samo pri podganah. Kožnih lezij pri opicah niso opazili.

Pri opicah je bil odmerek omejen s kliničnimi znaki gastrointestinalne toksičnosti. Pri podganah so opazili hudo toksičnost (STD10) pri odmerkih, ki ustrezajo 1- do 2-kratniku AUC pri ljudeh po priporočenem kliničnem odmerku. Pri opicah niso opazili pomembne sistemske toksičnosti pri odmerkih, ki ustrezajo > 10-kratniku AUC pri ljudeh po priporočenem kliničnem odmerku.

### Embriotoksičnost/teratogenost

Larotrektinib ni bil teratogen in embriotoksičen pri dnevnem odmerjanju v obdobju organogeneze pri brejih podganah in kuncih, po odmerkih, ki so toksični za brejo samico, tj. odmerkih, ki ustrezajo 32-kratniku (za podgane) in 16-kratniku (za kunce) AUC pri ljudeh po priporočenem kliničnem odmerku. Pri obeh živalskih vrstah larotrektinib prehaja skozi placento.

### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študij o vplivu na plodnost za larotrektinib niso izvedli. V 3-mesečnih študijah toksičnosti larotrektinib ni imel histoloških učinkov na reproduktivne organe samcev pri podganah in opicah pri največjih preskušanih odmerkih, ki ustrezajo približno 7-kratniku (pri podganjih samcih) in 10-kratniku (pri opičjih samcih) AUC pri ljudeh po priporočenem kliničnem odmerku. Poleg tega larotrektinib ni vplival na spermatogenezo pri podganah.

V 1-mesečni študiji ponavljajočih odmerkov pri podganah so opazili manj rumenih telesc, večjo incidenco anestrusa in zmanjšano težo maternice z atrofijo maternice; vsi učinki so bili reverzibilni. V 3-mesečni študiji toksičnosti pri podganah in opicah niso opazili učinkov na reproduktivne organe samic pri odmerkih, ki ustrezajo približno 3-kratniku (pri podganjih samicah) in 17-kratniku (pri opičjih samicah) AUC pri ljudeh po priporočenem kliničnem odmerku.

Larotrektinib so dajali mladim podganam od 7. do 70. dneva po porodu (PND, *postnatal day*).

Umrlijivost pred odstavitvijo (pred 21. PND) so opazili pri velikem odmerku, ki je ustrezal 2,5- do 4-kratniku AUC pri priporočenem odmerku. Učinke na rast in živčni sistem so opazili pri 0,5- do 4-kratniku AUC pri priporočenem odmerku. Povečanje telesne mase se je pri mladičih moškega in

ženskega spola pred odstavitvijo zmanjšalo, pri čemer je pri ženskem spolu na koncu izpostavljenosti po odstavitvi prišlo do povečanja, medtem ko so pri moškem spolu zmanjšano povečanje telesne mase opazili tudi po odstavitvi, brez izboljšanja. Zmanjšano rast pri moškem spolu so povezali z zapoznelo puberteto. Pri učinkih na živčni sistem (tj. spremenjeni funkcionalnosti zadnje okončine in verjetno povečanem zapiranju vek) so opazili delno okrevanje. Pri visokih odmerkih so poročali tudi o zmanjšani stopnji nosečnosti kljub normalnem parjenju.

#### Genotoksičnost in kancerogenost

Študij karcinogenosti z larotrektinibom niso izvedli.

Larotrektinib ni bil mutagen v preskusih bakterijske reverzne mutacije (Ames) in *in vitro* preskusih mutageneze pri sesalcih. Larotrektinib je bil negativen v *in vivo* mikronukleus testu z največjim toleriranim odmerkom 500 mg/kg pri miših.

#### Farmakologija glede varnosti

Farmakologija glede varnosti larotrektiniba je bila ocenjena v več *in vitro* ter *in vivo* študijah, v katerih so ocenjevalei učinke na kardiovaskularni sistem, osrednje živčevje, dihala in prebavila pri različnih vrstah. Larotrektinib ni imel neželenih učinkov na hemodinamske parametre in intervale EKG pri telemetriраниh opicah pri izpostavljenostih koncentracijam zdravila ( $C_{max}$ ), ki so približno 6-kratnik terapevtske izpostavljenosti pri ljudeh. Pri odraslih živalih (podganah, miših, opicah cinomolgus), izpostavljenih koncentracijam larotrektiniba ( $C_{max}$ ), ki je bila vsaj 7-krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh, ni bilo nevrovedenjskih motenj. Larotrektinib ni vplival na dihalno funkcijo pri podganah pri izpostavljenostih ( $C_{max}$ ) najmanj 8-kratnika terapevtskih izpostavljenosti pri ljudeh. Pri podganah je larotrektinib pospešil pasažo skozi črevesje in povečal sekrecijo in kislost v želodcu.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

ovojnica kapsule

želatina

titanov dioksid (E 171)

tiskarsko črnilo

šelak

barvilo indigotin (E 132)

titanov dioksid (E 171)

propilenglikol (E 1520)

dimetikon

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko (PP) zaporko s polietilensko (PE) toplotno zavarjeno plastjo.

Vsaka škatla vsebuje eno plastenko s 56 trdimi kapsulami.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg

EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. september 2019

Datum zadnjega podaljšanja:

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

VITRAKVI 20 mg/ml peroralna raztopina

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje larotrektrinibijev sulfat, kar ustreza 20 mg larotrektriniba.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml peroralne raztopine vsebuje 295 mg saharoze, 22 mg sorbitola, 1,2 mg propilenglikola in 0,2 mg metil parahidroksibenzoata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

bistra rumena do oranžna raztopina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo VITRAKVI kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena nevrotropne receptorske tirozin kinaze (NTRK - Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase),

- ki imajo bolezen, ki je lokalno napredovala, bolezen z metastazami ali kjer bi kirurška resekcija verjetno povzročila hudo obolevnost, in
- pri katerih ni zadovoljivih možnosti zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom VITRAKVI lahko uvedejo le zdravniki, ki imajo izkušnje z dajanjem zdravil za zdravljenje raka.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom VITRAKVI je treba v vzorcu tumorja z validiranim testom potrditi prisotnost fuzije genov *NTRK*.

### Odmerjanje

#### *Odrasli*

Priporočeni odmerek zdravila pri odraslih je 100 mg larotrektriniba dvakrat na dan, dokler ne pride do napredovanja bolezni ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

### *Pediatrična populacija*

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih je odvisno od telesne površine. Priporočeni odmerek zdravila pri pediatričnih bolnikih je 100 mg/m<sup>2</sup> larotrektiniba dvakrat na dan, z največ 100 mg na odmerek, dokler ne pride do napredovanja bolezni ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

### *Pozabljeni odmerek*

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ne sme hkrati vzeti dveh odmerkov, da bi nadomestil pozabljeni odmerek. Bolnik naj vzame naslednji odmerek kot običajno. Če bolnik po zaužitem odmerku bruha, naj ne vzame dodatnega odmerka, da bi nadomestil izbruhani odmerek.

### *Sprememba odmerka*

Pri vseh neželenih učinkih 2. stopnje se lahko nadaljuje z odmerjanjem, vendar je priporočljivo skrbno spremljanje bolnika, da se prepreči povečanje toksičnosti. Bolnike s povečanjem vrednosti ALT in/ali povečanjem vrednosti AST 2. stopnje je treba po ugotovljeni toksičnosti 2. stopnje spremljati z rednimi laboratorijskimi preiskavami vsak teden oziroma vsaka dva tedna, da se ugotovi, ali je potrebna prekinitve zdravljenja ali zmanjšanje odmerka.

Za neželene učinke 3. ali 4. stopnje:

- Uporabo zdravila VITRAKVI je treba opustiti, dokler neželeni učinek ne izzveni ali se izboljša na izhodiščno stanje ali 1. stopnjo. Če neželeni učinek izzveni v 4 tednih, nadaljujte s spremenjenim odmerkom.
- Uporabo zdravila VITRAKVI je treba trajno ukiniti, če neželeni učinek ne izzveni v 4 tednih.

Priporočene spremembe odmerka zdravila VITRAKVI pri pojavu neželenih učinkov so navedene v Preglednici 1.

### **Preglednica 1: Priporočene spremembe odmerka zdravila VITRAKVI pri pojavu neželenih učinkov**

| <b>Sprememba odmerka</b> | <b>Odrasli in pediatrični bolniki s telesno površino najmanj 1,0 m<sup>2</sup></b> | <b>Pediatrični bolniki s telesno površino manj kot 1,0 m<sup>2</sup></b> |
|--------------------------|--|--|
| <b>prva</b>              | 75 mg dvakrat na dan   | 75 mg/m <sup>2</sup> dvakrat na dan                                      |
| <b>druga</b>             | 50 mg dvakrat na dan   | 50 mg/m <sup>2</sup> dvakrat na dan                                      |
| <b>tretja</b>            | 100 mg enkrat na dan   | 25 mg/m <sup>2</sup> dvakrat na dan <sup>a</sup>                         |

<sup>a</sup> Pediatrični bolniki, ki prejemajo odmerek 25 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan, morajo nadaljevati s tem odmerkom, tudi če se njihova telesna površina med zdravljenjem poveča na več kot 1,0 m<sup>2</sup>. Pri tretji spremembi odmerka sme biti največji odmerek 25 mg dvakrat na dan.

Pri bolnikih, ki zdravila VITRAKVI po treh spremembah odmerka še vedno ne prenašajo, je treba uporabo zdravila VITRAKVI trajno ukiniti.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Pri starejših bolnikih odmerka ni priporočljivo prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Začetni odmerek zdravila VITRAKVI je treba zmanjšati za 50 % pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh B) do hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter. Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) se ne priporoča prilagoditve odmerka (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

### Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4

Če je potrebna sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4, je treba odmerek zdravila VITRAKVI zmanjšati za 50 %. Potem ko je bila uporaba zaviralca prekinjena za 3 do 5 razpolovnih časov izločanja, je treba nadaljevati z odmerkom zdravila VITRAKVI, ki ga je bolnik jemal pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

### Način uporabe

Zdravilo VITRAKVI je za peroralno uporabo.

Zdravilo VITRAKVI je na voljo v obliki kapsule ali peroralne raztopine z enakovredno biološko uporabnostjo pri peroralni uporabi in se ju sme uporabljati izmenično.

Peroralno raztopino je treba dajati peroralno s peroralno brizgo z volumnom 1 ml ali 5 ml ali enteralno z uporabo nazogastrične sonde za hranjenje.

- Za odmerke, manjše od 1 ml, je treba uporabiti 1-ml peroralno brizgo. Količino izračunanega odmerka je treba zaokrožiti na odmerek, ki je najbližje 0,1 ml.
- Za odmerke po 1 ml ali več je treba uporabiti 5-ml peroralno brizgo. Količino izračunanega odmerka je treba zaokrožiti na odmerek, ki je najbližje 0,2 ml.
- Zdravila VITRAKVI se ne sme mešati s formulami za hranjenje, če ga dajete z nazogastrično sondo za hranjenje. Mešanice s formulami za hranjenje lahko zamašijo sondo.
- Za navodila glede uporabe peroralnih brizg in sond za hranjenje glejte poglavje 6.6.

Peroralno raztopino se lahko uporablja s hrano ali brez nje, vendar se je ne sme jemati skupaj z grenivko ali sokom grenivke.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Učinkovitost pri različnih vrstah tumorjev

Korist zdravljenja z zdravilom VITRAKVI je bila ugotovljena pri preskušanjih z enim krakom, v katerih je bil vključen sorazmerno majhen vzorec bolnikov s tumorji s prisotno fuzijo gena *NTRK*. Ugodni učinki zdravila VITRAKVI so bili prikazani na podlagi splošne stopnje odziva in trajanja odziva pri omejenem številu vrst tumorjev. Učinek je lahko kvantitativno različen, odvisno od tipa tumorja, kakor tudi od sočasnih genskih sprememb (glejte poglavje 5.1). Zato je treba zdravilo VITRAKVI uporabiti le, če niso možna zdravljenja, za katere je bila dokazana klinična korist, ali kjer so bile take možnosti zdravljenja izčrpane (t. j. ni zadovoljivih možnosti zdravljenja).

#### Nevrološki učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli larotrektinib, so poročali o nevroloških učinkih, vključno z vrtoglavico, težavami pri hoji in parestezijo (glejte poglavje 4.8). Večina nevroloških učinkov se je pojavila v prvih treh mesecih zdravljenja. Glede na resnost in trajanje teh simptomov je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja, zmanjšanju odmerka ali prekinitvi odmerjanja zdravila VITRAKVI (glejte poglavje 4.2).

#### Zvišane vrednosti transaminaze

Pri bolnikih, ki so prejeli larotrektinib, so poročali o zvišanih vrednostih ALT in AST (glejte poglavje 4.8). Vrednosti ALT in AST so se zvišale predvsem v prvih 3 mesecih zdravljenja. Delovanje jeter, vključno z vrednostmi ALT in AST, je treba preveriti pred prvim odmerkom in enkrat mesečno prve 3 mesece zdravljenja, nato pa občasno med zdravljenjem in pogosteje pri bolnikih, pri katerih se pojavijo zvišane vrednosti transaminaz. Prenehanje ali trajna ukinitvev zdravljenja z

zdravilom VITRAKVI je odvisna od resnosti stanja. Če se z zdravljenjem preneha, je treba odmerki zdravila VITRAKVI pri nadaljevanju zdravljenja prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

#### Sočasna uporaba z induktorji CYP3A4/P-gp

Izogibajte se sočasni uporabi močnih ali zmernih induktorjev CYP3A4/P-gp z zdravilom VITRAKVI, ker obstaja tveganje za zmanjšano izpostavljenost (glejte poglavje 4.5).

#### Kontracepcija pri ženskah in moških

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem zdravila VITRAKVI in najmanj en mesec po zaključenem zdravljenju uporabljati visoko učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Moškim v reproduktivni dobi, ki imajo partnerko v rodni dobi, ki ni noseča, je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom VITRAKVI in vsaj en mesec po zadnjem odmerku uporabljajo visoko učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6).

#### Pomembne informacije o nekaterih sestavinah

Saharoza: lahko škoduje zobem. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Sorbitol: bolniki z dedno intoleranco za fruktozo (HFI, hereditary fructose intolerance) ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij: to zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 5 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Propilenglikol: Sočasno jemanje katerega koli substrata alkohol-dehidrogenaze, kot je etanol, lahko povzroči hude neželene učinke pri novorojenčkih.

Parahidroksibenzoat: lahko povzroči alergijske reakcije (lahko z zapoznelim učinkom).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Učinek drugih zdravil na larotrektinib

##### *Učinki zaviralcev CYP3A, P-gp BCRP na larotrektinib*

Larotrektinib je substrat citokroma P450 (CYP) 3A, P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein). Sočasno dajanje zdravila VITRAKVI z močnimi zaviralci CYP3A, P-gp in zaviralci BCRP (npr. atazanavir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol ali grenivka) lahko poveča koncentracije larotrektiniba v plazmi (glejte poglavje 4.2).

Klinični podatki pri zdravih odraslih osebah kažejo, da sta se ob sočasni uporabi enkratnega 100-mg odmerka zdravila VITRAKVI z 200 mg itraconazola (močan zaviralec CYP3A in zaviralec P-gp ter BCRP) enkrat na dan, 7 dni, vrednosti  $C_{max}$  in AUC larotrektiniba zvišali za 2,8-krat oziroma 4,3-krat. Klinični podatki pri zdravih odraslih osebah kažejo, da sta se ob sočasni uporabi enkratnega 100-mg odmerka zdravila VITRAKVI z enkratnim 600-mg odmerkom rifampina (zaviralec P-gp in BCRP) vrednosti  $C_{max}$  in AUC larotrektiniba zvišali za 1,8-krat oziroma in 1,7-krat.

##### *Učinki induktorjev CYP3A in P-gp na larotrektinib*

Pri sočasni uporabi zdravila VITRAKVI z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A in P-gp (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampin ali šentjanževka) se lahko zmanjšajo koncentracije larotrektiniba v plazmi, zato se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Klinični podatki pri zdravih odraslih kažejo, da sta se ob sočasni uporabi enkratnega 100-mg odmerka zdravila VITRAKVI s 600 mg rifampina (močan induktor CYP3A in P-gp) dvakrat na dan 11 dni, vrednosti  $C_{max}$  in AUC larotrektiniba znižali za 71 % oziroma 81 %. Na voljo ni kliničnih podatkov o vplivu na zmerne induktorje, vendar pa se pričakuje zmanjšanja izpostavljenosti larotrektinibu.



## Učinki larotrektiniba na druga sredstva

### *Učinek larotrektiniba na substrate CYP3A*

Klinični podatki pri zdravih odraslih kažejo, da sta se ob sočasni uporabi zdravila VITRAKVI (100 mg dvakrat na dan 10 dni) vrednosti  $C_{max}$  in AUC peroralno zaužitega midazolama povečali za 1,7-krat v primerjavi z jemanjem samo midazolama, kar kaže na to, da je larotrektinib šibak zaviralec CYP3A.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo VITRAKVI, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi substratov CYP3A z ozkim terapevtskim oknom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimozyd, kinidin, sirolimus ali takrolimus). Če je pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo VITRAKVI, potrebna sočasna uporaba teh substratov CYP3A z ozkim terapevtskim oknom, bo zaradi neželenih učinkov morda potrebno zmanjšanje odmerka substratov CYP3A.

### *Učinek larotrektiniba na substrate CYP2B6*

Študije *in vitro* kažejo, da larotrektinib inducira CYP2B6. Sočasna uporaba larotrektiniba s substrati CYP2B6 (npr. bupropion, efavirenz) lahko zmanjša njihovo izpostavljenost.

### *Učinek larotrektiniba na substrate drugih prenašalcev*

Študije *in vitro* kažejo, da je larotrektinib zaviralec OATP1B1. Kliničnih študij za ugotavljanje interakcij s substrati OATP1B1 niso izvedli. Zato ni mogoče izključiti, ali sočasna uporaba larotrektiniba s substrati OATP1B1 (npr. valsartan, statini) lahko poveča njihovo izpostavljenost.

### *Učinek larotrektiniba na substrate encimov reguliranih s PXR*

Študije *in vitro* kažejo, da je larotrektinib šibak induktor encimov, reguliranih s PXR (npr. družina CYP2C in UGT). Pri sočasni uporabi larotrektiniba s substrati CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19 (npr. repaglinid, varfarin, tolbutamid ali omeprazol) se lahko zmanjša njihova izpostavljenost.

### *Hormonski kontraceptivi*

Ni znano ali larotrektinib lahko zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov. Ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, je treba svetovati, naj dodatno uporabljajo še pregradno kontracepcijsko metodo.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Glede na mehanizem delovanja, pri dajanju larotrektiniba nosečnicam ni mogoče izključiti poškodbe ploda. Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom VITRAKVI opraviti test nosečnosti.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom VITRAKVI in vsaj en mesec po zadnjem odmerku uporabljajo visoko učinkovito kontracepcijsko metodo. Ni znano ali larotrektinib lahko zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov. Ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, je treba svetovati, naj dodatno uporabljajo še pregradno kontracepcijsko metodo.

Moškim v rodni dobi, ki imajo partnerko v rodni dobi, ki ni noseča, je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom VITRAKVI in vsaj en mesec po zadnjem odmerku uporabljajo visoko učinkovito kontracepcijsko metodo.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi larotrektiniba pri nosečnicah ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnosti se je med nosečnostjo uporabi zdravila VITRAKVI bolje izogibati.

## Dojenje

Ni znano, ali se larotrektinib/presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenčka/otroka se ne da izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom VITRAKVI in še 3 dni po zadnjem odmerku se ne sme dojiti.

## Plodnost

Kliničnih podatkov o učinku larotrektiniba na plodnost ni. V študijah o toksičnosti ponavljajočih odmerkov niso opazili pomembnih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo VITRAKVI ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih, ki so prejeli larotrektinib, so v prvih treh mesecih zdravljenja poročali o vrtoglavici in utrujenosti, večinoma 1. ali 2. stopnje. To lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev v tem obdobju. Bolnikom je treba svetovati naj ne vozijo in upravljajo strojev, dokler niso povsem prepričani, da zdravljenje z zdravilom VITRAKVI pri njih nima škodljivih učinkov (glejte poglavje 4.4).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki zdravila VITRAKVI ( $\geq 20\%$ ) po padajoči pogostnosti so bili: zvišana vrednost ALT (32%), utrujenost (30%), obstipacija (29%), zvišana vrednost AST (27%), omotica (26%), bruhanje (23%), anemija (23%) in navzea (22%).

Večina teh neželenih učinkov je bila ocenjena kot 1. ali 2. stopnje. Najvišja stopnja zmanjšanja števila nevtrofilcev (1%), zvišanja vrednosti ALT (1%) in zvišanja vrednosti AST ( $< 1\%$ ), o katerih so poročali, je bila 4. stopnja. Najvišja stopnja anemije, povečanja telesne mase, utrujenosti, vrtoglavice, parestezije, mišične šibkosti, navzee, mialgije, težav pri hoji, bruhanja in zmanjšanja števila levkocitov, o katerih so poročali, je bila 3. stopnja. Vsi neželeni dogodki 3. stopnje, o katerih so poročali, so se pojavili pri manj kot 5% bolnikov, razen anemije (8%).

Do trajne ukinitve zdravljenja z zdravilom VITRAKVI zaradi neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem in so jih pripisali preskušnemu zdravilu, je prišlo pri 5% bolnikov (po en primer zaradi zvišanja vrednosti ALT, zvišanja vrednosti AST, adenokarcinoma žolčevoda, težav pri hoji, perforacije v črevesju, zlatenice, napredovanja maligne novotvorbe, zmanjšane števila nevtrofilcev, majhne obstrukcije v črevesju, kompresije hrbtenjače in virusne okužbe). Večina neželenih učinkov, zaradi katerih je bilo potrebno zmanjšanje odmerka, se je pojavila v prvih treh mesecih zdravljenja.

#### Tabelarni pregled neželenih učinkov

Varnost zdravila VITRAKVI je bila ocenjena pri 196 bolnikih z rakom z dokazano fuzijo TRK v enem od treh kliničnih preskušanj, ki trenutno potekajo, tj. v študijah 1 in 2 (»NAVIGATE«) in 3 (»SCOUT«). V varnostni populaciji je bila mediana starost bolnikov 37,5 let (razpon: 0,1, 84), 37% bolnikov je bilo pediatričnih bolnikov. Mediana časa zdravljenja za celotno varnostno populacijo ( $n = 196$ ) je bila 9,3 meseca (razpon: 0,10; 51,6).

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri bolnikih ( $n = 196$ ), zdravljenih z zdravilom VITRAKVI, so prikazani v preglednicah 2 in 3.

Neželeni učinki zdravila so razvrščeni glede na organski sistem.

Skupine pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 2: Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri bolnikih z rakom z dokazano fuzijo TRK zdravljenimi z zdravilom VITRAKVI v priporočenih odmerkih (skupna varnostna populacija, n = 196)**

| Organski sistem                                       | Pogostnost   | Vse stopnje   | Stopnji 3 in 4  |
|---|--------------|---|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                  | zelo pogosti | anemija<br>zmanjšano število nevtrofilcev (nevtropenija)<br>zmanjšano število levkocitov (levkopenija)  |   |
|   | pogosti      |   | anemija<br>zmanjšano število nevtrofilcev (nevtropenija) <sup>a</sup>   |
|   | občasni      |   | zmanjšano število levkocitov (levkopenija)  |
| Bolezni živčevja                                      | zelo pogosti | omotica   |   |
|   | pogosti      | težave pri hoji<br>parestezija  | omotica<br>parestezija  |
|   | občasni      |   | težave pri hoji   |
| Bolezni prebavil                                      | zelo pogosti | navzea<br>obstipacija<br>bruhanje   |   |
|   | pogosti      | disgevizija <sup>b</sup>  |   |
|   | občasni      |   | navzea<br>bruhanje  |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | zelo pogosti | mialgija  |   |
|   | pogosti      | mišična šibkost   | mialgija<br>mišična šibkost   |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | zelo pogosti | utrujenost  |   |
|   | pogosti      |   | utrujenost  |
| Preiskave   | zelo pogosti | zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)<br>zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST)<br>povečana telesna masa (nenormalno povečanje telesne mase) |   |
|   | pogosti      | zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi  | zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) <sup>a</sup><br>zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) <sup>a</sup><br>povečana telesna masa (nenormalno povečanje telesne mase) |

<sup>a</sup> poročali so o učinkih 4. stopnje

<sup>b</sup> neželeni učinek disgevizija vključuje priporočena izraza »disgevizija« in »motnja okusa«

**Preglednica 3: Neželjeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih z rakom z dokazano fuzijo TRK zdravljenimi z zdravilom VITRAKVI v priporočenih odmerkih (n = 73); vse stopnje**

| Organski sistem  | Pogostnost   | Dojenčki in majhni otroci (n = 29) <sup>a</sup>   | Otroci (n = 30) <sup>b</sup>   | Mladostniki (n = 14) <sup>c</sup>  | Pediatrični bolniki (n = 73)  |
|--|--------------|---|--|--|---|
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>                  | zelo pogosti | anemija<br>zmanjšano število nevtrofilcev (nevtropenija)<br>zmanjšano število levkocitov (levkopenija)  | anemija<br>zmanjšano število nevtrofilcev (nevtropenija)<br>zmanjšano število levkocitov (levkopenija)   | zmanjšano število nevtrofilcev (nevtropenija)<br>zmanjšano število levkocitov (levkopenija)  | anemija<br>zmanjšano število nevtrofilcev (nevtropenija)<br>zmanjšano število levkocitov (levkopenija)  |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                      | zelo pogosti |   |  | omotica  |   |
|  | pogosti      |   | omotica<br>parestezija<br>težave pri hoji  | parestezija  | vrtočlavinica<br>parestezija<br>težave pri hoji   |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                      | zelo pogosti | navzea<br>obstipacija<br>bruhanje   | navzea<br>obstipacija<br>bruhanje  | navzea<br>bruhanje   | navzea<br>obstipacija<br>bruhanje   |
|  | pogosti      |   | disgevizija  | obstipacija  | disgevizija   |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> | pogosti      |   | mialgija<br>mišična šibkost  | mialgija<br>mišična šibkost  | mialgija<br>mišična šibkost   |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       | zelo pogosti | utrujenost  | utrujenost   | utrujenost   | utrujenost  |
| <b>Preiskave</b>   | zelo pogosti | zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)<br>zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST)<br>povečana telesna masa (nenormalno povečanje telesne mase)<br>zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi | zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)<br>zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST)<br>zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi | zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)<br>zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST)<br>zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi | zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)<br>zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST)<br>povečana telesna masa (nenormalno povečanje telesne mase)<br>zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi |
|  | pogosti      |   | povečana telesna masa (nenormalno povečanje telesne mase)  | povečana telesna masa (nenormalno povečanje telesne mase)  |   |

<sup>a</sup> Dojenčki/majhni otroci (stari od 28 dni do 23 mesecev): poročali so o dveh primerih zmanjšanja števila nevtrofilcev (nevtropenija) 4. stopnje. Učinki 3. stopnje so vključevali sedem primerov zmanjšanja števila nevtrofilcev (nevtropenija),

tri primere anemije, tri primere povečanja telesne mase (nenormalnega povečanja telesne mase) ter po en primer zvišane vrednosti ALT in bruhanja.

<sup>b</sup> Otroci (stari od 2 do 11 let): o učinkih 4. stopnje niso poročali. Pri učinkih 3. stopnje so poročali o treh primerih zmanjšanja števila nevtrofilcev (nevtropenija) ter o po enem primeru parestezije in mialgije.

<sup>c</sup> Mladostniki (stari od 12 do manj kot 18 let): o učinkih 3. in 4. stopnje niso poročali.

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Nevrološki učinki*

V celotni podatkovni zbirki o varnosti (n = 196) je bila najvišja stopnja nevroloških učinkov, ki so jih opazili, 3. stopnja; opazili so jo pri petih (3 %) bolnikih, in je vključevala omotico (dva bolnika; 1 %), parestezijo (dva bolnika, 1 %) in težave pri hoji (en bolnik, < 1 %). Celokupna incidenca omotice je bila 26 %, 8 % za parestezijo in 4 % za težave pri hoji. Med nevrološkimi učinki, zaradi katerih je bila potrebna sprememba odmerka, so bili omotica (2 %), parestezija (1 %) in težave pri hoji (< 1 %). Pri enem bolniku je bila zaradi težav pri hoji 3. stopnje potrebna trajna ukinitiv zdravljenja. Bolniki z dokazanim protitumorskim delovanjem, pri katerih je bilo potrebno znižanje odmerka, so v vseh primerih razen enega lahko nadaljevali zdravljenje z jemanjem zmanjšane odmerka in/ali po prilagojenem režimu zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

### *Zvišane vrednosti transaminaze*

V celotni podatkovni zbirki o varnosti (n = 196) je bila najvišja stopnja zvišanja vrednosti ALT, ki so jo opazili, 4. stopnje pri 2 bolnikih (1 %), in zvišanje vrednosti AST pri 1 bolniku (< 1 %). Zvišanja vrednosti ALT in AST 3. stopnje so opazili pri 4 (2 %) oziroma 2 (1 %) bolnikih. Večina zvišanj 3. stopnje je bila prehodnih in se je pojavila v prvem ali drugem mesecu zdravljenja ter se je vrnila na 1. stopnjo po 3 - 4 mesecih. Zvišanja vrednosti ALT in AST 2. stopnje so opazili pri 10 (5 %) oziroma 8 (4 %) bolnikih. Zvišanja vrednosti ALT in AST 1. stopnje so opazili pri 47 (24 %) oziroma 41 (21 %) bolnikih.

Zvišanja vrednosti ALT in AST, zaradi katerih so bile potrebne spremembe odmerkov, so se pojavila pri 10 (5 %) oziroma 8 (4 %) bolnikih (glejte poglavje 4.4). Pri nobenem bolniku niso trajno ukinitiv zdravljenja zaradi zvišanja vrednosti ALT in AST 3. - 4. stopnje.

## Dodatne informacije o posebnih populacijah

### *Pediatrična populacija*

Od 196 bolnikov, zdravljenih z zdravilom VITRAKVI, je bilo 73 (37 %) bolnikov starih od 28 dni do 18 let. Med temi 73 bolniki jih je bilo 40 % starih od 28 dni do < 2 leti (n = 29), 41 % jih je bilo starih od 2 leti do < 12 let (n = 30) in 19 % jih je bilo starih od 12 let do < 18 let (n = 14). Varnostni profil pri pediatrični populaciji (< 18 let) glede neželenih učinkov, o katerih so poročali, je bil skladen s tistimi, ki so jih opazili pri odrasli populaciji. Večina neželenih učinkov je bilo 1. ali 2. stopnje (glejte preglednico 3) in so izzveneli ne da bi bil spremenjen odmerek ali bi bilo prekinjeno zdravljenje z zdravilom VITRAKVI. Neželeni učinki bruhanje (38 % v primerjavi s 15 % pri odraslih), zmanjšano število levkocitov (16 % v primerjavi s 11 % pri odraslih), zmanjšano število nevtrofilcev (27 % v primerjavi s 7 % pri odraslih) in zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi (12 % v primerjavi s 4 % pri odraslih) so bili pogostejši pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih.

### *Starejši*

Od 196 bolnikov v celotni varnostni populaciji, ki so prejeli zdravilo VITRAKVI, je bilo 35 (18 %) bolnikov starih 65 let ali več in 10 (5 %) bolnikov starih 75 let ali več. Varnostni profil pri starejših bolnikih (≥ 65 let) je skladen s profilom pri mlajših bolnikih. Neželeni učinek težave pri hoji (11 % v primerjavi s 5 % pri vseh odraslih bolnikih) je bil pogostejši pri bolnikih, starih 65 let ali več.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila VITRAKVI so omejene. Simptomi prevelikega odmerjanja niso ugotovljeni. V primeru prevelikega odmerjanja morajo zdravniki upoštevati ustrezne splošne podporne ukrepe in zdraviti simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastična sredstva in imunomodulatorji, antineoplastična sredstva, zaviralci proteinskih kinaz; oznaka ATC: L01XE53

#### Mehanizem delovanja

Larotrektinib je kompetitivni zaviralec adenozin trifosfata (ATP) ter selektivni zaviralec tropomiozin receptorske kinaze (TRK), ki je bil racionalno zasnovan za izogibanje aktivnosti z ne-tarčnimi kinazami. Tarča za larotrektinib je družina proteinov TRK, vključno s TRKA, TRKB in TRKC, ki jih kodirajo geni *NTRK1*, *NTRK2* oziroma *NTRK3*. V širšem naboru specifičnih encimskih testov je larotrektinib zaviral TRKA, TRKB in TRKC z vrednostmi  $IC_{50}$  med 5–11 nM. Edina druga aktivnost kinaze se je pojavila pri 100-krat večjih koncentracijah. V *in vitro* ter *in vivo* tumorskih modelih je larotrektinib pokazal protitumorsko delovanje v celicah s konstitutivno aktivacijo proteinov TRK, ki je posledica genskih fuzij, izbriša regulatorne domene proteina, ali v celicah s prekomerno izraženim proteinom TRK.

Okvirno genske fuzije, ki izvirajo iz kromosomske prerazporeditve človeških genov *NTRK1*, *NTRK2* in *NTRK3*, povzročajo nastanek onkogenih fuzijskih proteinov TRK. Novo nastali himerni onkogeni proteini se aberantno izražajo, kar povzroči spodbujanje konstitutivne aktivnosti kinaze in posledično aktivacijo vzdolž celičnih signalnih poti, ki sodelujejo pri celični proliferaciji in preživetju, in s tem privedejo do raka z dokazano fuzijo TRK.

Po prehodu na zaviralce TRK so opazili mutacije, ki povzročajo pridobljeno odpornost. Larotrektinib je imel minimalno aktivnost v celičnih linijah, s točkovnimi mutacijami v domeni kinaze TRKA, vključno s klinično ugotovljeno mutacijo G595R, ki povzroča pridobljeno odpornost. Točkovne mutacije v domeni kinaze TRKC s klinično ugotovljeno pridobljeno odpornostjo na larotrektinib vključujejo G623R, G696A in F617L.

Molekularni vzroki za primarno odpornost na larotrektinib niso znani. Ni znano, ali prisotnost sočasnega onkogenega dejavnika poleg fuzije genov *NTRK* vpliva na TRK inhibicijo. Izmerjeni vpliv katere koli sočasne spremembe genoma na učinkovitost larotrektiniba je navedena v nadaljevanju (glejte klinična učinkovitost).

#### Farmakodinamični učinki

##### *Srčna elektrofiziologija*

Pri 36 zdravih odraslih osebah, ki so prejemale enkratne odmerke od 100 mg do 900 mg, zdravilo VITRAKVI ni klinično pomembno podaljšalo intervala QT.

Odmerek 200 mg ustreza najvišji izpostavljenosti ( $C_{max}$ ), podobno, kot je opažena v stanju dinamičnega ravnovesja za larotrektinib 100 mg dvakrat na dan. Pri odmerjanju zdravila VITRAKVI so opazili skrajšanje intervala QTcF, pri čemer so največji povprečni učinek opazili od 3 do 24 ur po  $C_{max}$ , z geometričnim povprečnim zmanjšanjem QTcF od izhodišča za -13,2 msec (razpon od -10 do -15,6 msec). Klinični pomen te ugotovitve ni bil dokazan.

## Klinična učinkovitost

### *Pregled študij*

Učinkovitost in varnost zdravila VITRAKVI so preučevali v treh multicentričnih, odprtih kliničnih študijah z enim krakom pri odraslih in pediatričnih bolnikih z rakom (preglednica 4). Študije še potekajo.

Bolniki z ali brez dokumentirane fuzije gena *NTRK* so lahko sodelovali v študiji 1 in študiji 3 (»SCOUT«). Bolniki, ki so sodelovali v študiji 2 (»NAVIGATE«), so morali imeti raka z dokazano fuzijo TRK. V združeno analizo izsledkov učinkovitosti je bilo vključenih 164 bolnikov z rakom z dokazano fuzijo TRK, ki so sodelovali v treh študijah in so imeli bolezen opredeljeno po kriterijih RECIST v1.1, primarni tumor izven osrednjega živčevja in so od julija 2019 prejeli najmanj en odmerek larotrektriniba. Pri teh bolnikih je bilo potrebno predhodno standardno zdravljenje glede na vrsto tumorja in stadij bolezni ali pa bi jim bilo treba po mnenju raziskovalca opraviti radikalni kirurški poseg (na primer amputacijo uda, resekcijo obraza ali poseg, ki povzroča paralizo) ali pa pri napredovanju bolezni verjetno ne bi prenašali standardnih vrst zdravljenja, ki so na voljo, oziroma od njih verjetno ne bi imeli klinično pomembne koristi. Glavni merili učinkovitosti izida sta bila celokupni delež odziva (ORR - overall response rate) in trajanje odziva (DOR - duration of response), ki ju je opredelil neodvisni odbor za pregled, katerega člani niso imeli vpogleda v druge podatke bolnikov vključenih v raziskavo (BIRC - blinded independent review committee).

Poleg tega je bilo 24 bolnikov s primarnimi tumorji osrednjega živčevja in merljivo boleznijo na izhodišču, zdravljenih v študiji 2 (»NAVIGATE«) in študiji 3 (»SCOUT«). Vsi bolniki s primarnim tumorjem osrednjega živčevja so se predhodno zdravili zaradi raka (operacija, radioterapija in/ali predhodno sistemsko zdravljenje). Odzive tumorja so raziskovalci ocenili z uporabo kriterijev RANO ali RECIST v1.1.

Za identifikacijo fuzij genov *NTRK* so bile uporabljene molekularne testne metode: sekvenciranje druge generacije (NGS) pri 166 bolnikih, polimerazna verižna reakcija z reverzno transkriptazo (RT-PCR) pri 9 bolnikih, fluorescenčne *in situ* hibridizacije (FISH) pri 12 bolnikih in NanoString pri 1 bolniku, kot jih rutinsko izvajajo v certificiranih laboratorijih.

**Preglednica 4: Klinične študije, vključene v analizo učinkovitosti pri solidnih in primarnih tumorjih osrednjega živčevja**

| Ime študije, zasnova študije in populacija bolnikov   | Odmerek in formulacija   | Vrste tumorjev, vključene v analizo učinkovitosti  | n   |
|---|--|--|-----|
| <p><b>študija 1</b><br/>NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odprta študija faze 1, s stopnjevanjem odmerka in podaljšanjem študije; za vključitev v podaljšano fazo študije je bila potrebna dokazana fuzija genov <i>NTRK</i></li> <li>odrasli bolniki (<math>\geq 18</math> let) z napredovalimi solidnimi tumorji s fuzijo genov <i>NTRK</i></li> </ul>   | odmerki do 200 mg enkrat ali dvakrat na dan (25 mg, 100 mg kapsule ali 20 mg/ml peroralna raztopina)     | ščitnica (n = 4)<br>žleza slinavka (n = 3)<br>GIST (n = 2) <sup>a</sup><br>sarkom mehkih tkiv (n = 2)<br>NDPR (n = 1) <sup>b, c</sup><br>rak neznanega izvora (n = 1)  | 13  |
| <p><b>študija 2</b> »NAVIGATE«<br/>NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mednarodna, odprta študija faze 2, tipa »košarica« pri tumorjih</li> <li>odrasli in pediatrični bolniki, stari <math>\geq 12</math> let, z napredovalimi solidnimi tumorji s fuzijo genov <i>NTRK</i></li> </ul>  | 100 mg dvakrat na dan (25 mg, 100 mg kapsule ali 20 mg/ml peroralna raztopina)                           | ščitnica (n = 23) <sup>b</sup><br>žleza slinavka (n = 18)<br>sarkom mehkih tkiv (n = 16)<br>NDPR (n = 11) <sup>b, c</sup><br>kolorektalni (n = 8)<br>primarni tumor osrednjega živčevja (n = 7)<br>melanom (n = 6)<br>dojka, nesekretorni (n = 3)<br>dojka, sekretorni (n = 2)<br>GIST (n = 2) <sup>a</sup><br>žolčevod (n = 2)<br>trebušna slinavka (n = 2)<br>DPR (n = 1) <sup>b, d</sup><br>slepič (n = 1)<br>kostni sarkom (n = 1)<br>jetra <sup>e</sup> (n = 1)<br>prostata (n = 1) | 105 |
| <p><b>študija 3</b> »SCOUT«<br/>NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mednarodna, odprta študija faze 1/2, s stopnjevanjem odmerka in podaljšanjem študije; v kohorti, vključeni v podaljšanje študije faze 2, so bili bolniki z napredovalimi solidnimi tumorji z dokazano fuzijo genov <i>NTRK</i>, vključno z lokalno napredovalim infantilnim fibrosarkomom</li> <li>pediatrični bolniki, stari <math>\geq 1</math> meseca do 21 let, z napredovalim rakom ali primarnimi tumorji osrednjega živčevja</li> </ul> | odmerki do 100 mg/m <sup>2</sup> dvakrat na dan (25 mg, 100 mg kapsule ali 20 mg/ml peroralna raztopina) | infantilni fibrosarkom (n = 32)<br>sarkom mehkih tkiv (n = 18)<br>primarni tumor osrednjega živčevja (n = 17)<br>kostni sarkom (n = 1)<br>kongenitalni mezoblastni nefrom (n = 1)<br>melanom (n = 1)   | 70  |
| Skupno število bolnikov (n)*  |  |  | 188 |

\* 164 bolnikov z oceno odziva tumorja s strani neodvisnega odbora za pregled in 24 bolnikov s primarnimi tumorji osrednjega živčevja (vključno z astrocitomom, glioblastomom, gliomom, glionevronalnimi tumorji, nevronalnimi in mešanji nevronalno/glialnimi tumorji in primitivnim nevroektodermalnim tumorjem) z raziskovalčevo oceno odziva tumorja



<sup>a</sup> GIST: gastrointestinalni stromalni tumor

<sup>b</sup> metastaze v možganih so opazili pri 6 bolnikih z NDPR, 4 bolnikih s tumorjem ščitnice, 2 bolnikih z melanomom, 1 bolniku z DPR in 1 bolniku z rakom dojke (nesekretornim).

<sup>c</sup> NDPR: nedrobnocelični pljučni rak

<sup>d</sup> DPR: drobnocelični pljučni rak

<sup>e</sup> karcinom jetrnih celic

Izhodiščne značilnosti združenih izsledkov za 164 bolnikov s solidnimi tumorji s fuzijo genov *NTRK* so bile naslednje: mediana starosti 42 let (razpon 0,1 - 84 let); 34 % < 18 let starosti in 66 % ≥ 18 let; 77 % belcev in 49 % moških; in ECOG PS 0–1 (86 %), 2 (12 %) ali 3 (2 %). Štiriindevetdeset odstotkov bolnikov je bilo predhodno zdravljenih zaradi raka, in sicer s kirurškim posegom, radioterapijo ali sistemskim zdravljenjem. Predhodno sistemsko zdravljenje je prejelo 77 % od teh bolnikov, z mediano 1 predhodnega režima sistemskega zdravljenja. Dvaindvajset odstotkov vseh bolnikov ni imelo nobenega predhodnega sistemskega zdravljenja. Pri teh 164 bolnikih so bile najpogostejše vrste tumorjev sarkom mehkega tkiva (22 %), infantilni fibrosarkom (20 %), rak ščitnice (16 %), tumor žleze slinavke (13 %) in pljučni rak (8 %).

Izhodišče značilnosti za 24 bolnikov s primarnimi tumorji osrednjega živčevja s fuzijo gena *NTRK*, ki so jih ocenili raziskovalci, so bili kot sledi: mediana starost 8 let (razpon 1,3 - 79 let); 20 bolnikov, starih < 18 let, in 4 bolniki ≥ 18 let; 19 belcev in 11 moških; ECOG PS 0-1 (22 bolnikov) ali 2 (1 bolnik). Vsi bolniki so se predhodno zdravili zaradi raka, in sicer s kirurškim posegom, radioterapijo ali sistemskim zdravljenjem. Mediana predhodnega režima sistemskega zdravljenja je bila 1.

#### Rezultati učinkovitosti

Združeni rezultati učinkovitosti za celokupni delež odziva, trajanje odziva in čas do prvega odziva, v populaciji primarne analize (n = 164) in z ad-hoc dodajanimi primarnimi tumorji osrednjega živčevja (n = 24), kar se kaže kot združena populacija (n = 188), so predstavljeni v preglednici 5 in preglednici 6.

#### Preglednica 5: Združeni rezultati učinkovitosti pri solidnih tumorjih z ali brez primarnih tumorjev osrednjega živčevja

| Parameter učinkovitosti                            | Analiza pri solidnih tumorjih brez primarnih tumorjev osrednjega živčevja (n = 164) <sup>a</sup> | Analiza pri solidnih tumorjih s primarnimi tumorji osrednjega živčevja (n=188) <sup>a, b</sup> |
|--|--|--|
| celokupni delež odziva (ORR) % (n)<br>[95-% IZ]    | 73 % (119)<br>[65; 79]   | 66 % (124)<br>[59; 73]   |
| popolni odziv (CR)                                 | 19 % (31)  | 18 % (33)  |
| patološki popoln odziv (CR) <sup>c</sup>           | 5 % (8)  | 4 % (8)  |
| delni odziv (PR)                                   | 49 % (80)  | 44 % (83) <sup>d</sup>   |
| čas do prvega odziva (mediana, meseci)<br>[razpon] | 1,84<br>[0,92; 14,55]  | 1,84<br>[0,92; 14,55]  |
| trajanje odziva (mediana, meseci)<br>[razpon]      | NR<br>[0,0+; 50,6+]  | NR<br>[0,0+; 50,6+]  |
| % s trajanjem ≥ 12 mesecev                         | 76 %   | 74 %   |
| % s trajanjem ≥ 24 mesecev                         | 67 %   | 65 %   |

NR: ni doseženo (*not reached*)

+ v času analize opazovanje še ni zaključeno

<sup>a</sup> Analiza neodvisnega odbora za pregled z uporabo kriterijev RECIST v1.1 za solidne tumorje, z izjemo primarnih tumorjev osrednjega živčevja (164 bolnikov).

<sup>b</sup> Ocena raziskovalca z uporabo kriterijev RANO ali RECIST v1.1 za primarne tumorje osrednjega živčevja (24 bolnikov).

<sup>c</sup> Patološki CR je bil CR, dosežen pri bolnikih, zdravljenih z larotrektinibom, pri katerih je bil kasneje izveden kirurški poseg, brez viabilnih tumorskih celic in z negativnimi robovi pri patološki oceni po kirurškem posegu. Najboljši odziv teh bolnikov pred kirurškim posegom je bil ponovno razvršeni patološki CR po kirurškem posegu skladno z merili RECIST v.1.1.

<sup>d</sup> Dodatno je 1 % bolnikov (2 bolnika s primarnimi tumorji osrednjega živčevja) imelo delni odziv, ki pa še ni potrjen.

**Preglednica 6: Celokupni delež in trajanje odziva glede na vrsto tumorja**

| Vrsta tumorja                                   | Bolniki<br>(n = 188) | Celokupni delež odziva |             | Trajanje odziva |      |                 |
|---|----------------------|------------------------|-------------|-----------------|------|-----------------|
|   |                      | %                      | 95 % IZ     | meseci          |      | razpon (meseci) |
|   |                      |                        |             | ≥ 12            | ≥ 24 |                 |
| sarkom mehkih tkiv <sup>a</sup>                 | 36                   | 81 %                   | 64 %; 92 %  | 69 %            | 69 % | 0,0+; 50,6+     |
| infantilni fibrosarkom <sup>a</sup>             | 32                   | 97 %                   | 84 %; 100 % | 72 %            | 63 % | 1,6+; 28,6+     |
| ščitnica <sup>a</sup>                           | 27                   | 56 %                   | 35 %; 75 %  | 93 %            | 58 % | 3,7+; 32,9      |
| primarni tumor osrednjega živčevja <sup>b</sup> | 24                   | 21 %                   | 7 %; 42 %   | NR              | NR   | 1,7+; 10,1+     |
| žleza slinavka <sup>a</sup>                     | 21                   | 86 %                   | 64 %; 97 %  | 94 %            | 87 % | 1,9+; 44,7+     |
| pljuča <sup>a</sup>                             | 13                   | 77 %                   | 46 %; 95 %  | 62 %            | 62 % | 3,7; 36,8+      |
| debelo črevo <sup>a</sup>                       | 8                    | 38 %                   | 9 %; 76 %   | 50 %            | NR   | 5,4+; 20,7+     |
| melanom <sup>a</sup>                            | 7                    | 43 %                   | 10 %; 82 %  | 50 %            | NR   | 1,9+; 23,2+     |
| dojka <sup>a, c</sup>                           | 5                    | 60 %                   | 15 %; 95 %  | NR              | NR   | 5,6+; 9,2+      |
| gastrointestinalni stromalni tumor <sup>a</sup> | 4                    | 100 %                  | 40 %; 100 % | 75 %            | 38 % | 9,5; 31,1+      |
| kostni sarkom <sup>a</sup>                      | 2                    | 50 %                   | 1 %; 99 %   | 0 %             | 0 %  | 9,5             |
| holangiokarcinom <sup>a</sup>                   | 2                    | SD, NE                 | NA          | NA              | NA   | NA              |
| trebušna slinavka <sup>a</sup>                  | 2                    | SD, SD                 | NA          | NA              | NA   | NA              |
| kongenitalni mezoblastni nefrom <sup>a</sup>    | 1                    | 100 %                  | 3 %; 100 %  | 100 %           | NR   | 20,8+           |
| rak neznanega izvora                            | 1                    | 100 %                  | 3 %; 100 %  | 0 %             | 0 %  | 7,4             |
| slepič <sup>a</sup>                             | 1                    | SD                     | NA          | NA              | NA   | NA              |
| jetra   | 1                    | NE                     | NA          | NA              | NA   | NA              |
| prostata  | 1                    | PD                     | NA          | NA              | NA   | NA              |

DOR: trajanje odziva

NA: ni primerno zaradi majhnega števila ali pomanjkanja odziva

NE: ni mogoče oceniti

NR: ni doseženo

PD: napredovala bolezen

SD: stabilna bolezen

+ v času analize opazovanje še ni zaključeno

<sup>a</sup> analiza neodvisnega odbora za pregled z uporabo kriterijev RECIST v1.1<sup>b</sup> ocena raziskovalca z uporabo kriterijev RANO ali RECIST v1.1 za bolnike s primarnim tumorjem osrednjega živčevja<sup>c</sup> 3 bolniki so imeli nesekretorni (1 bolnik s popolnim odzivom, 1 bolnik z delnim odzivom in 1 bolnik z napredovalo boleznijo) in 2 bolnika sekretorni rak dojke (1 bolnik z delnim odzivom in 1 bolnik s stabilno boleznijo)

Zaradi redkosti raka z dokazano fuzijo TRK so preučevali bolnike z različnimi vrstami tumorjev, pri čemer je bilo pri nekaterih vrstah tumorjev število bolnikov omejeno, kar ima za posledico negotovost pri oceni ORR glede na vrsto tumorja. Rezultati za celotno populacijo se lahko razlikujejo od opaženega odziva pri posameznih vrstah tumorjev.

V odrasli podpopulaciji (n = 109) je bil celokupni delež odziva 63 %. V pediatrični podpopulaciji (n = 55) je bil celokupni delež odziva 91 %.

Pri 165 bolnikih s široko molekularno karakterizacijo pred zdravljenjem z larotrektinibom, je bil celokupni delež odziva pri 79 bolnikih, ki so imeli poleg fuzije gena *NTRK* tudi genomske spremembe 58 %. Pri 86 bolnikih brez drugih genomskih sprememb je bil celokupni delež odziva 74 %.

#### Združeni rezultati primarnih analiz

Združeni rezultati primarnih analiz so bili pridobljeni pri 164 bolnikih in niso vključevali primarnih tumorjev osrednjega živčevja. Glede na podatke iz julija 2019 je bila mediana časa zdravljenja pred napredovanjem bolezni 14,7 meseca (razpon: od 0,10 do 51,6 meseca). Štiriinštirideset odstotkov

bolnikov je prejelo zdravilo VITRAKVI 12 mesecev ali več, 21 % pa jih je prejelo zdravilo VITRAKVI 24 mesecev ali več; v času analize je nadaljnje spremljanje bolnikov še trajalo. V času analize ni bila dosežena mediana trajanja odziva, po ocenah je 76 % odzivov (95 % IZ: 67; 85) trajalo 12 mesecev ali dlje in 67 % odzivov (95 % IZ: 55; 78) 24 mesecev ali dlje. Devetdeset odstotkov (90 %) [95 % IZ: 85; 95] zdravljenih bolnikov je bilo živih eno leto po začetku zdravljenja in 82 % (95 % IZ: 75; 90) po dveh letih, pri čemer mediana skupnega preživetja še ni bila dosežena. V času analize je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni 33,4 meseca, delež preživetja brez napredovanja po 1 letu 66 % (95 % IZ: 58; 74) in po 2 letih 58 % (95 % IZ: 48; 67). V združeni primarni analizi je bila mediana spremembe velikosti tumorja 68 % zmanjšanje.

### Bolniki s primarnimi tumorji osrednjega živčevja

Ob zaključku zbiranja podatkov so med 24 bolniki s primarnimi tumorji osrednjega živčevja potrjen odziv opazili pri 5 bolnikih (21 %), in sicer so pri 2 od 24 bolnikov (8 %) so opazili popoln odziv in pri 3 bolnikih (12,5 %) delni odziv. Pri 2 dodatnih bolnikih (8 %) so opazili delni odziv, ki še ni potrjen. Dodatno je 15 bolnikov (63 %) imelo stabilno bolezen. Dva bolnika (8 %) sta imela napredovalo bolezen. Ob zaključku zbiranja podatkov je zdravljenje trajalo od 1,2 do 21,4 meseca in je pri 15 od 24 bolnikov še potekalo, pri čemer je eden od teh bolnikov prejel zdravljenje po napredovanju bolezni.

### Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Pri bolnikih z rakom, ki so prejeli kapsule VITRAKVI, so bile najvišje koncentracije ( $C_{max}$ ) larotrektiniba v plazmi dosežene približno 1 uro po odmerjanju. Razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) je približno 3 ure in stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 8 dneh, sistemsko kopičenje pa je bilo 1,6-kratno. Ob jemanju priporočenega odmerka 100 mg dvakrat na dan sta bili aritmetična srednja vrednost stanja dinamičnega ravnovesja ( $\pm$  standardni odklon)  $C_{max}$  in dnevna vrednost AUC pri odraslih  $914 \pm 445$  ng/ml oziroma  $5410 \pm 3813$  ng\*h/ml. Študije *in vitro* kažejo, da larotrektinib ni substrat za OATP1B1 niti za OATP1B3.

Študije *in vitro* kažejo, da larotrektinib ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6 v klinično pomembnih koncentracijah in ni verjetno, da bi vplival na očistek substratov teh CYP.

Študije *in vitro* kažejo, da larotrektinib ne zavira prenašalcev BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 in MATE2-K v klinično pomembnih koncentracijah in ni verjetno, da bi vplival na očistek substratov teh prenašalcev.

### Absorpcija

Zdravilo VITRAKVI je na voljo v obliki kapsule in peroralne raztopine.

Srednja absolutna biološka uporabnost larotrektiniba je bila 34 % (razpon: 32 % do 37 %) po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg. Pri zdravih odraslih osebah je bila AUC larotrektiniba v peroralni raztopini podobna kot pri kapsuli, vendar z vrednostjo  $C_{max}$ , ki je bila 36 % višja pri zdravilu v obliki peroralne raztopine.

Pri zdravih osebah, ki so larotrektinib zaužile po obroku z visoko vsebnostjo maščob in kalorij se je  $C_{max}$  larotrektiniba zmanjšala za približno 35 %. V primerjavi z vrednostma  $C_{max}$  in AUC zjutraj na tešče, pa zaužitje zdravila po obroku z visoko vsebnostjo maščob in kalorij ni imelo vpliva na vrednost AUC.

### *Učinki snovi, ki višajo vrednost pH v želodcu, na larotrektinib*

Topnost larotrektiniba je odvisna od pH. Študije *in vitro* kažejo, da je larotrektinib v volumnu tekočine ki je pomembna za gastrointestinalni (GI) trakt, povsem topen pri vseh vrednostih pH v prebavilih. Zato ni verjetno, da bi snovi, ki spreminjajo vrednost pH, vplivale na larotrektinib.

### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve larotrektiniba pri zdravih odraslih osebah je bil 48 l po intravenskem dajanju i.v. mikrooznačevalca v povezavi s 100-mg peroralnim odmerkom. Vezava larotrektiniba na beljakovine v humani plazmi *in vitro* je bila približno 70 % in ni bila odvisna od koncentracije zdravila. Razmerje med koncentracijo zdravila v krvi in plazmi je bilo približno 0,9.

### Biotransformacija

Larotrektinib se je pretežno presnovil *in vitro* z encimom CYP3A4/5. Po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg radioaktivno označenega larotrektiniba zdravim odraslim osebam sta bili glavni radioaktivni komponenti zdravila v obtoku nespremenjeni larotrektinib (19 %) in O-glukuronid, ki nastane po izgubi dela hidroksiprolidin-sečnine (26 %).

### Eliminacija

Razpolovni čas larotrektiniba v plazmi bolnikov z rakom, ki so prejeli 100 mg zdravila VITRAKVI dvakrat na dan, je bila približno 3 ure. Povprečni očistek (CL) larotrektiniba po intravenskem dajanju i.v. mikrooznačevalca s 100-mg peroralnim odmerkom zdravila VITRAKVI je bil približno 34 l/h.

### Izločanje

Po peroralnem dajanju 100 mg radioaktivno označenega larotrektiniba zdravim odraslim osebam je bilo v blatu 58 % dane radioaktivnosti, v urinu pa 39 %, po dajanju i.v. mikrooznačevalca s 100-mg peroralnim odmerkom larotrektiniba, pa je bilo v blatu 35 % dane radioaktivnosti, v urinu pa 53 %. Kot nespremenjeno zdravilo se je po intravenskem dajanju i.v. mikrooznačevalca v urinu izločilo 29 % zdravila, kar kaže, da je neposredno izločanje skozi ledvice predstavljalo 29 % skupnega očistka.

### Linearnost/nelinearnost

Pri odmerkih do 400 mg sta bili vrednost območja pod krivuljo (AUC) in vrednost največje koncentracije v plazmi ( $C_{max}$ ) larotrektiniba po enkratnem odmerku pri zdravih odraslih osebah sorazmerni z odmerkom, pri odmerkih od 600 do 900 mg pa rahlo večji od sorazmerne vrednosti.

### Posebne populacije

#### *Pediatrični bolniki*

Na podlagi farmakokinetičnih analiz populacije, izpostavljenost ( $C_{max}$  in AUC) pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 meseca do < 3 mesecev) pri priporočenem odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> z največ 100 mg dvakrat na dan je bila 3-krat večja kot pri odraslih (starih 18 let ali več), ki so jim dajali odmerek 100 mg dvakrat na dan. Vrednost  $C_{max}$  pri pediatričnih bolnikih (starih  $\geq 3$  mesece do < 12 let) pri priporočenem odmerku je bila višja kot pri odraslih, medtem ko je bila vrednost AUC podobna kot pri odraslih. Pričakuje se, da bodo vrednosti  $C_{max}$  in AUC pri pediatričnih bolnikih starejših od 12 let pri priporočenem odmerku podobne kot pri odraslih.

Podatki, ki določajo izpostavljenost pri majhnih otrocih (starih od 1 meseca do < 6 let) pri priporočenem odmerku, so omejeni (n = 33).

#### *Starejši*

Podatki za starejše so omejeni. Farmakokinetični podatki so na voljo le za 2 bolnika, starejša od 65 let.

### *Bolniki z okvaro jeter*

Farmakokinetično študijo so izvedli pri osebah z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) in hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter ter pri zdravih odraslih kontrolnih osebah z normalnim delovanjem jeter, ki so se ujemale glede na starost, indeks telesne mase in spol. Vse osebe so prejele enkratni odmerek 100 mg larotrektiniba. Pri osebah z blago, zmerno in hudo okvaro jeter so opazili zvečane vrednosti  $AUC_{0-inf}$  larotrektiniba, in sicer za 1,3-, 2- oziroma 3,2-krat v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Opazili so rahlo zvečane vrednosti  $C_{max}$ , in sicer za 1,1-, 1,1- oziroma 1,5-krat.

### *Bolniki z okvaro ledvic*

Farmakokinetično študijo so izvedli pri osebah z ledvično boleznijo v končnem stadiju, ki so bili na dializi, ter pri zdravih odraslih kontrolnih osebah z normalnim delovanjem ledvic, ki so se ujemale glede na starost, indeks telesne mase in spol. Vse osebe so prejele enkratni odmerek 100 mg larotrektiniba. Pri bolnikih z okvaro ledvic so opazili zvečane vrednosti  $C_{max}$  in  $AUC_{0-inf}$  larotrektiniba, in sicer za 1,25- oziroma 1,46-krat v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic.

### *Druge posebne populacije*

Ne kaže, da bi spol klinično pomembno vplival na farmakokinetiko larotrektiniba. Za oceno možnega vpliva rase na sistemsko izpostavljenost larotrektinibu ni dovolj podatkov.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Sistemska toksičnost

Sistemska toksičnost so ocenili v študijah na podganah in opicah; zdravilo so jim dajali peroralno, vsak dan do 3 mesece. Kožne lezije, zaradi katerih je bila velikost odmerka omejena in so bile primarno odgovorne za umrljivost in obolevnost, so opazili samo pri podganah. Kožnih lezij pri opicah niso opazili.

Pri opicah je bil odmerek omejen s kliničnimi znaki gastrointestinalne toksičnosti. Pri podganah so opazili hudo toksičnost (STD10) pri odmerkih, ki ustrezajo 1- do 2-kratniku AUC pri ljudeh po priporočenem kliničnem odmerku. Pri opicah niso opazili pomembne sistemske toksičnosti pri odmerkih, ki ustrezajo > 10-kratniku AUC pri ljudeh po priporočenem kliničnem odmerku.

### Embriotoksičnost/teratogenost

Larotrektinib ni bil teratogen in embriotoksičen pri dnevnem odmerjanju v obdobju organogeneze pri brejih podganah in kuncih, po odmerkih, ki so toksični za brejo samico, tj. odmerkih, ki ustrezajo 32-kratniku (za podgane) in 16-kratniku (za kunce) AUC pri ljudeh po priporočenem kliničnem odmerku. Pri obeh živalskih vrstah larotrektinib prehaja skozi placentno.

### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študij o vplivu na plodnost za larotrektinib niso izvedli. V 3-mesečnih študijah toksičnosti larotrektinib ni imel histoloških učinkov na reproduktivne organe samcev pri podganah in opicah pri največjih preskušanih odmerkih, ki ustrezajo približno 7-kratniku (pri podganjih samcih) in 10-kratniku (pri opičjih samcih) AUC pri ljudeh po priporočenem kliničnem odmerku. Poleg tega larotrektinib ni vplival na spermatogenezo pri podganah.

V 1-mesečni študiji ponavljajočih odmerkov pri podganah so opazili manj rumenih telesc, večjo incidenco anestrusa in zmanjšano težo maternice z atrofijo maternice; vsi učinki so bili reverzibilni. V 3-mesečni študiji toksičnosti pri podganah in opicah niso opazili učinkov na reproduktivne organe samic pri odmerkih, ki ustrezajo približno 3-kratniku (pri podganjih samicah) in 17-kratniku (pri opičjih samcih) AUC pri ljudeh po priporočenem kliničnem odmerku.

Larotrektinib so dajali mladim podganam od 7. do 70. dneva po porodu (PND, *postnatal day*).

Umrljivost pred odstavitvijo (pred 21. PND) so opazili pri velikem odmerku, ki je ustrezal 2,5- do 4-kratniku AUC pri priporočenem odmerku. Učinke na rast in živčni sistem so opazili pri 0,5- do 4-kratniku AUC pri priporočenem odmerku. Povečanje telesne mase se je pri mladičih moškega in

ženskega spola pred odstavitvijo zmanjšalo, pri čemer je pri ženskem spolu na koncu izpostavljenosti po odstavitvi prišlo do povečanja, medtem ko so pri moškem spolu zmanjšano povečanje telesne mase opazili tudi po odstavitvi, brez izboljšanja. Zmanjšano rast pri moškem spolu so povezali z zapoznelo puberteto. Pri učinkih na živčni sistem (tj. spremenjeni funkcionalnosti zadnje okončine in verjetno povečanem zapiranju vek) so opazili delno okrevanje. Pri visokih odmerkih so poročali tudi o zmanjšani stopnji nosečnosti kljub normalnem parjenju.

#### Genotoksičnost in kancerogenost

Študij karcinogenosti z larotrektinibom niso izvedli..

Larotrektinib ni bil mutagen v preskusih bakterijske reverzne mutacije (Ames) in *in vitro* preskusih mutageneze pri sesalcih. Larotrektinib je bil negativen v *in vivo* mikronukleus testu z največjim toleriranim odmerkom 500 mg/kg pri miših.

#### Farmakologija glede varnosti

Farmakologija glede varnosti larotrektiniba je bila ocenjena v več *in vitro* ter *in vivo* študijah, v katerih so ocenjevalei učinke na kardiovaskularni sistem, osrednje živčevje, dihala in prebavila pri različnih vrstah. Larotrektinib ni imel neželenih učinkov na hemodinamske parametre in intervale EKG pri telemetriраниh opicah pri izpostavljenostih koncentracijam zdravila ( $C_{max}$ ), ki so približno 6-kratnik terapevtske izpostavljenosti pri ljudeh. Pri odraslih živalih (podganah, miših, opicah cinomolgus), izpostavljenih koncentracijam larotrektiniba ( $C_{max}$ ), ki je bila vsaj 7-krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh, ni bilo nevrovedenjskih motenj. Larotrektinib ni vplival na dihalno funkcijo pri podganah pri izpostavljenostih ( $C_{max}$ ) najmanj 8-kratnika terapevtskih izpostavljenosti pri ljudeh. Pri podganah je larotrektinib pospešil pasažo skozi črevesje in povečal sekrecijo in kislost v želodcu.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

prečiščena voda  
saharoza  
hidroksipropilbetadeks  
glicerol (E 422)  
sorbitol (E 420)  
natrijev citrat (E 331)  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (E 339)  
citronska kislina (E 330)  
propilenglikol (E 1520)  
kalijev sorbat (E 202)  
metil parahidroksibenzoat (E 218)  
aroma citrusov  
naravna aroma

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Po prvem odprtju: 30 dni  
Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).  
Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica iz stekla jantarjeve barve (tip III) z za otroke varno polipropilensko (PP) zaporko in polietilenskim (PE) tesnilom.

Vsaka škatla vsebuje eno steklenico s 100 ml peroralne raztopine.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### Navodila za uporabo:

#### *Peroralna brizga*

- Uporabite primerno peroralno brizgo z oznako CE in nastavek za steklenico (premera 28 mm), če je potrebno.
  - Za količine, manjše od 1 ml, je treba uporabiti 1-ml peroralno brizgo z oznakami za odmerjanje po 0,1 ml.
  - Za odmerke po 1 ml ali več je treba uporabiti 5-ml peroralno brizgo z oznakami za odmerjanje po 0,2 ml.
- Odpiranje steklenice: pritisnite na zaporko steklenice in jo obrnite v smeri nasprotni urinemu kazalcu.
- Nastavek za steklenico vstavite v vrat steklenice in preverite, da je dobro pritrjen.
- Vzemite peroralno brizgo in zagotovite, da je bat do konca stisnjen. Peroralno brizgo vstavite v odprtino nastavka. Steklenico obrnite na glavo.
- Peroralno brizgo napolnite z majhno količino raztopine tako, da bat povlečete navzdol, nato pa bat potisnite navzgor, da odstranite morebitne mehurčke.
- Povlecite bat navzdol do oznake, ki je enaka predpisani količini v ml.
- Steklenico obrnite v pravilni položaj in odstranite peroralno brizgo z nastavka steklenice.
- Bat počasi pritiskajte in tekočino usmerite proti notranjosti lica, da omogočite naravno požiranje.
- Steklenico zaprite z originalno zaporko steklenico (nastavek naj ostane v njej).

#### *Nazogastrična sonda za hranjenje*

- Uporabite primerno nazogastrično sondo za hranjenje. Zunanji premer nazogastrične sonde za hranjenje je treba izbrati glede na značilnosti bolnika. Običajni premer sonde, dolžine sonde in ustrezne količine polnjenja so navedeni v preglednici 7.
- Hranjenje je treba ustaviti in sondo izprati z najmanj 10 ml vode. OPOMBA: Glede izjem pri novorojenčkih in bolnikih z omejenim vnosom tekočine glejte naslednjo točko.
- Za vnašanje zdravila VITRAKVI v nazogastrično sondo za hranjenje je treba uporabiti ustrezno brizgo.  
Sondo je treba ponovno splakniti z najmanj 10 ml vode, da se zagotovi dostava zdravila VITRAKVI in da je sonda izpraznjena.  
Pri novorojenčkih in otrocih z omejenim vnosom tekočin bo za vnos zdravila VITRAKVI morda potrebna minimalna količina za spiranje, tj. 0,5 do 1 ml, ali spiranje z zrakom.
- Ponovno začnite s hranjenjem.

**Preglednica 7: Priporočeni premeri sonde glede na starostno skupino**

| <b>Bolnik</b> | <b>Premer sonde za standardno hrano</b> | <b>Premer sonde za gosto hrano</b> | <b>Dolžina sonde (cm)</b> | <b>Prostornina polnjenja sonde (ml)</b> |
|---------------|---|------------------------------------|---------------------------|---|
| Novorojenčki  | 4 – 5 FR                                | 6 FR                               | 40 – 50                   | 0,25 – 0,5                              |
| Otroci        | 6 FR                                    | 8 FR                               | 50 – 80                   | 0,7 – 1,4                               |
| Odrasla oseba | 8 FR                                    | 10 FR                              | 80 – 120                  | 1,4 – 4,2                               |

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml peroralna raztopina

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. september 2019  
Datum zadnjega podaljšanja:

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.>

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI  
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| <b>Opis</b>  | <b>Do datuma</b>   |
|--|--------------------|
| Za dodatno potrditev učinkovitosti larotrektiniba neodvisno od histologije in zato, da bi raziskali mehanizme primarne in sekundarne odpornosti, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti združene analize za povečano velikost vzorca, vključno s končnim poročilom študije LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE)                         | 30. junija 2024    |
| Za nadaljno raziskovanje dolgotrajne toksičnosti in vplivov larotrektiniba na razvoj pediatričnih bolnikov, s posebnim poudarkom na nevrološkem razvoju, vključno s kognitivnimi funkcijami, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti končno poročilo študije LOXO-TRK-15003 (SCOUT) vključno s podatki 5-letnega spremljanja. | 31. marca 2027     |
| Za nadaljno potrditev ustreznosti odmerka, ki se priporoča za pediatrične bolnike, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti posodobljen pop PK model, ki temelji na dodatnih PK vzorcih pri bolnikih starih od 1 meseca do 6 let iz študije LOXO-TRK-15003 (SCOUT)   | 30. septembra 2021 |

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

VITRAKVI 25 mg trde kapsule  
larotrektinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje larotrektinibijev sulfat, kar ustreza 25 mg larotrektiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
**Pogoltnite celo kapsulo.**  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/19/1385/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

VITRAKVI 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

VITRAKVI 25 mg trde kapsule  
larotrektinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje larotrektinibijev sulfat, kar ustreza 25 mg larotrektiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

**Pogoltnite celo kapsulo.**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/19/1385/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

VITRAKVI 100 mg trde kapsule  
larotrektrinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje larotrektrinibijev sulfat, kar ustreza 100 mg larotrektriniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
**Pogoltnite celo kapsulo.**  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/19/1385/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

VITRAKVI 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**NALEPKA NA PLASTENKI**

**1. IME ZDRAVILA**

VITRAKVI 100 mg trde kapsule  
larotreklinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje larotreklinibijev sulfat, kar ustreza 100 mg larotrekliniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

**Pogoltnite celo kapsulo.**  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/19/1385/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

VITRAKVI 20 mg/ml peroralna raztopina  
larotrektrinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml peroralne raztopine vsebuje larotrektrinibijev sulfat, kar ustreza 20 mg larotrektriniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje: saharozo, E 420, E 1520, E 218,. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 ml peroralna raztopina

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Uporabite v 30 dneh po odprtju.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**Shranjujte v hladilniku.**  
Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/19/1385/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

VITRAKVI 20 mg/ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI  
NALEPKA NA STEKLENICI**

**1. IME ZDRAVILA**

VITRAKVI 20 mg/ml peroralna raztopina  
larotrektrinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml peroralne raztopine vsebuje larotrektrinibjev sulfat, kar ustreza 20 mg larotrektriniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje: saharozo, E 420, E 1520, E 218. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 ml peroralna raztopina

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Uporabite v 30 dneh po odprtju.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**Shranjujte v hladilniku.**  
Ne zamrzujte.



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/19/1385/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### VITRAKVI 25 mg trde kapsule VITRAKVI 100 mg trde kapsule larotrektinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- To navodilo je napisano, kot da ga bere oseba, ki jemlje zdravilo. Če dajete to zdravilo svojemu otroku, se v celotnem besedilu »vi« nanaša na »vašega otroka«.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo VITRAKVI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo VITRAKVI
3. Kako jemati zdravilo VITRAKVI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila VITRAKVI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo VITRAKVI in za kaj ga uporabljamo**

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo VITRAKVI**

Zdravilo VITRAKVI vsebuje učinkovino larotrektinib.

Uporablja se pri odraslih, mladostnikih in otrocih za zdravljenje solidnih tumorjev (raka), ki se lahko pojavijo na različnih delih telesa in nastanejo zaradi sprememb gena NTRK (gen za nevrotropne receptorje tirozin kinaze).

Zdravilo VITRAKVI se uporablja samo

- kadar so tumorji napredovali ali so se razširili na druge dele telesa ali bi kirurški poseg za odstranitev tumorja verjetno povzročil hude zaplete **in**
- za katere ne obstajajo zadovoljive možnosti zdravljenja.

Preden boste prejeli zdravilo VITRAKVI, bo zdravnik opravil test, s katerim bo preveril, ali imate spremenjen gen NTRK.

##### **Kako deluje zdravilo VITRAKVI**

Pri bolnikih z rakom zaradi spremenjenega gena NTRK, spremembe gena povzročijo, da telo proizvaja protein, ki se imenuje fuzijski protein TRK, kar lahko privede do nenadzorovane rasti celic in raka. Zdravilo VITRAKVI zavre delovanje fuzijskih proteinov TRK in lahko upočasni ali zaustavi rast raka. Prav tako lahko pomaga pri zmanjševanju tumorja.

Če imate vprašanja glede delovanja zdravila VITRAKVI ali zakaj vam je bilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo VITRAKVI**

### **Ne jemljite zdravila VITRAKVI**

- če ste alergični na larotrektinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Preskusi in preverjanja**

Zdravilo VITRAKVI lahko poviša vrednosti jetrnih encimov ALT in AST v vaši krvi. Zdravnik bo pred in med zdravljenjem opravil krvne preiskave, s katerimi bo preveril raven ALT in AST in delovanje jeter.

### **Druga zdravila in zdravilo VITRAKVI**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila namreč lahko vplivajo na delovanje zdravila VITRAKVI oziroma zdravilo VITRAKVI lahko vpliva na delovanje drugih zdravil.

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila za zdravljenje glivičnih ali bakterijskih okužb, ki se imenujejo itraconazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, troleandomicin
- zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje Cushingovega sindroma, ki se imenuje ketokonazol
- zdravila za zdravljenje okužb z virusom HIV, ki se imenujejo atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, rifabutin, efavirenz
- zdravilo za zdravljenje depresije, ki se imenuje nefazodon
- zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov, ki se imenujejo fenitoin, karbamazepin, fenobarbital
- zeliščno zdravilo za zdravljenje depresije, ki se imenuje šentjanževka
- zdravilo za zdravljenje tuberkuloze, ki se imenuje rifampicin
- zdravilo za lajšanje močnih bolečin, ki se imenuje alfentanil
- zdravila za preprečevanje zavrnitve organa po presaditvi organa, ki se imenujejo ciklosporin, sirolimus, takrolimus
- zdravilo za zdravljenje nenormalnega srčnega ritma, ki se imenuje kinidin
- zdravila za zdravljenje migren, ki se imenujejo dihidroergotamin, ergotamin
- zdravilo za zdravljenje dolgotrajne bolečine, ki se imenuje fentanil
- zdravilo za nadzor nehotnih gibov in zvokov, ki se imenuje pimozid
- zdravilo, ki pomaga pri odvajanju od kajenja, ki se imenuje bupropion
- zdravila za zmanjševanje ravni sladkorja v krvi, ki se imenujejo repaglinid, tolbutamid
- zdravilo, ki preprečuje nastajanje krvnih strdkov, ki se imenuje varfarin
- zdravilom za zmanjševanje nastajanja kisline v želodcu, ki se imenuje omeprazol
- zdravilo, ki se uporablja pri nadzoru visokega krvnega tlaka, ki se imenuje valsartan
- skupina zdravila za zniževanje holesterola, ki se imenujejo statini
- hormonski kontraceptivi, glejte poglavje »Kontracepcija - pri moških in ženskah«

Če kar koli od navedenega velja za vas (ali niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Zdravilo VITRAKVI skupaj s hrano in pijačo**

Med jemanjem zdravila VITRAKVI ne jejte grenivk niti ne pijte soka grenivk, ker lahko zviša koncentracijo zdravila VITRAKVI v vašem telesu.

### **Nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Med nosečnostjo ne smete jemati zdravila VITRAKVI, ker učinek zdravila VITRAKVI na nerojenega otroka ni znan.

### Dojenje

Med jemanjem tega zdravila in še 3 dni po zadnjem odmerku ne dojite. Ni znano, ali se zdravilo VITRAKVI izloča v materino mleko.

### **Kontracepcija - pri moških in ženskah**

Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi.

Če ste v rodni dobi, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja pri vas opravil test nosečnosti.

Med jemanjem zdravila VITRAKVI in najmanj 1 mesec po zadnjem odmerku morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo, če

- bi lahko zanosili. Če uporabljate hormonske kontraceptive, morate uporabljati tudi pregradno kontracepcijsko metodo, kot je npr. kondom.
- imate spolne odnose z žensko, ki je v rodni dobi.

Glede kontracepcijske metode, ki je za vas najbolj primerna, se posvetujte z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil, vožnje kolesa in upravljanja strojev**

Zdravilo VITRAKVI lahko povzroči vrtoglavico ali utrujenost. Če se to zgodi, ne upravljajte vozil, ne vozite kolesa in ne upravljajte orodij ali strojev.

## **3. Kako jemati zdravilo VITRAKVI**

To zdravilo vedno jemljite natančno tako, kot vam je naročila zdravnik ali farmacevt. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Priporočeni odmerki**

#### **Odrasli (starejši od 18 let)**

- Priporočeni odmerek zdravila VITRAKVI je 100 mg (1 kapsula po 100 mg ali 4 kapsule po 25 mg), dvakrat na dan.
- Zdravnik bo preveril odmerek in ga po potrebi spremenil.

#### **Otroci in mladostniki**

- Pediater vašega otroka bo določil ustrezen odmerek za vašega otroka glede na njegovo višino in telesno maso.
- Največji priporočeni odmerek je 100 mg (1 kapsula po 100 mg ali 4 kapsule po 25 mg), dvakrat na dan.
- Pediater vašega otroka bo preveril odmerek in ga po potrebi spremenil.

Za bolnike, ki kapsul ne morejo zaužiti, je na voljo peroralna raztopina.

### **Jemanje tega zdravila**

- Zdravilo VITRAKVI lahko jemljete s hrano ali brez nje.
- Med jemanjem tega zdravila ne jejte grenivk niti ne pijte soka grenivk.
- Kapsule zdravila VITRAKVI pogoltnite cele s kozarcem vode. Kapsule ne odprite, žvečite ali zdrobite, saj ima zelo grenak okus.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila VITRAKVI, kot bi smeli**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro ali takoj pojdite v bolnišnico. S seboj imejte ovojnino zdravila in to navodilo.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo VITRAKVI**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek ali če po jemanju tega zdravila bruha. Vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo VITRAKVI**

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da jemljete zdravilo VITRAKVI tako dolgo, kot vam je svetoval zdravnik.

Če ne morete vzeti zdravila, kot vam je predpisal zdravnik, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavi kateri od naslednjih **resnih neželenih učinkov**, se **takoj posvetujte z zdravnikom**:

- občutek omotice (zelo pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov), mravljinčenje, občutek otrplosti ali pekoč občutek v rokah in nogah, težave pri hoji (pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov). To so lahko simptomi **nevroloških težav**.

Zdravnik se lahko odloči za zmanjšanje odmerka ali prekinitvev oziroma prenehanje zdravljenja.

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- lahko ste videti bolj bledi in čutite bitje svojega srca, kar so simptomi nizkega števila rdečih krvnih celic (anemija)
- gripi podobni simptomi, vključno z zvišano telesno temperaturo, kar so simptomi nizkega števila belih krvnih celic v krvi (nevtropenija, levkopenija)
- občutek siljenja na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- zaprtje
- bolečine v mišicah (mialgija)
- občutek utrujenosti (šibkosti)
- povečano število jetrnih encimov v izvidih krvnih preiskav
- povečanje telesne mase

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- sprememba okusa (disgevizija)
- mišična šibkost
- zvišane vrednosti »alkalne fosfataze« v izvidih krvnih preiskav (zelo pogosto pri otrocih)

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila VITRAKVI

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki na plastenki poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da so kapsule poškodovane.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo VITRAKVI

Učinkovina je larotrektinib.

Vsaka VITRAKVI 25 mg kapsula vsebuje 25 mg larotrektiniba (v obliki sulfata).

Vsaka VITRAKVI 100 mg kapsula vsebuje 100 mg larotrektiniba (v obliki sulfata).

Druge sestavine zdravila so:

#### Ovojnica kapsule

- želatina
- titanov dioksid (E 171)

#### Tiskarsko črnilo

- šelak
- barvilo indigotin (E 132)
- titanov dioksid (E 171)
- propilenglikol (E 1520)
- dimetikon

### Izgled zdravila VITRAKVI in vsebina pakiranja

- Zdravilo VITRAKVI 25 mg je bela, neprozorna, trda želatinasta kapsula (18 mm dolga x 6 mm široka), z modrim odtisnjnim znakom BAYER v obliki križa in napisom »LARO 25 mg« na telesu kapsule.
- Zdravilo VITRAKVI 100 mg je bela, neprozorna, trda želatinasta kapsula (22 mm dolga x 7 mm široka), z modrim odtisnjnim znakom BAYER v obliki križa in napisom »LARO 100 mg« na telesu kapsule.

Vsaka škatla vsebuje 1 za otroke varno platenko s 56 trdimi želatinastimi kapsulami.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

### Proizvajalec

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 4247280

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Navodilo za uporabo

### VITRAKVI 20 mg/ml peroralna raztopina larotrektinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- To navodilo je napisano, kot da ga bere oseba, ki jemlje zdravilo. Če dajete to zdravilo svojemu otroku, se v celotnem besedilu »vi« nanaša na »vašega otroka«.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo VITRAKVI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo VITRAKVI
3. Kako jemati zdravilo VITRAKVI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila VITRAKVI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo VITRAKVI in za kaj ga uporabljamo**

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo VITRAKVI**

Zdravilo VITRAKVI vsebuje učinkovino larotrektinib.

Uporablja se pri odraslih, mladostnikih in otrocih za zdravljenje solidnih tumorjev (raka), ki se lahko pojavijo na različnih delih telesa in nastanejo zaradi sprememb gena NTRK (gen za nevrotrópne receptorje tirozin kinaze).

Zdravilo VITRAKVI se uporablja samo

- kadar so tumorji napredovali ali so se razširili na druge dele telesa ali bi kirurški poseg za odstranitev tumorja verjetno povzročil hude zaplete **in**
- za katere ne obstajajo zadovoljive možnosti zdravljenja.

Preden boste prejeli zdravilo VITRAKVI, bo zdravnik opravil test, s katerim bo preveril, ali imate spremenjen gen NTRK.

##### **Kako deluje zdravilo VITRAKVI**

Pri bolnikih z rakom zaradi spremenjenega gena NTRK, spremembe gena povzročijo, da telo proizvaja protein, ki se imenuje fuzijski protein TRK, kar lahko privede do nenadzorovane rasti celic in raka. Zdravilo VITRAKVI zavre delovanje fuzijskih proteinov TRK in lahko upočasni ali zaustavi rast raka. Prav tako lahko pomaga pri zmanjševanju tumorja.

Če imate vprašanja glede delovanja zdravila VITRAKVI ali zakaj vam je bilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo VITRAKVI**

### **Ne jemljite zdravila VITRAKVI**

- če ste alergični na larotrektinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Preskusi in preverjanja**

Zdravilo VITRAKVI lahko poviša vrednosti jetrnih encimov ALT in AST v vaši krvi. Zdravnik bo pred in med zdravljenjem opravil krvne preiskave, s katerimi bo preveril raven ALT in AST in delovanje jeter.

### **Druga zdravila in zdravilo VITRAKVI**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila namreč lahko vplivajo na delovanje zdravila VITRAKVI oziroma zdravilo VITRAKVI lahko vpliva na delovanje drugih zdravil.

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila za zdravljenje glivičnih ali bakterijskih okužb, ki se imenujejo itraconazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, troleandomicin
- zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje Cushingovega sindroma, ki se imenuje ketokonazol
- zdravila za zdravljenje okužb z virusom HIV, ki se imenujejo atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, rifabutin, efavirenz
- zdravilo za zdravljenje depresije, ki se imenuje nefazodon
- zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov, ki se imenujejo fenitoin, karbamazepin, fenobarbital
- zeliščno zdravilo za zdravljenje depresije, ki se imenuje šentjanževka
- zdravilo za zdravljenje tuberkuloze, ki se imenuje rifampicin
- zdravilo za lajšanje močnih bolečin, ki se imenuje alfentanil
- zdravila za preprečevanje zavrnitve organa po presaditvi organa, ki se imenujejo ciklosporin, sirolimus, takrolimus
- zdravilo za zdravljenje nenormalnega srčnega ritma, ki se imenuje kinidin
- zdravila za zdravljenje migren, ki se imenujejo dihidroergotamin, ergotamin
- zdravilo za zdravljenje dolgotrajne bolečine, ki se imenuje fentanil
- zdravilo za nadzor nehotnih gibov in zvokov, ki se imenuje pimozid
- zdravilo, ki pomaga pri odvajanju od kajenja, ki se imenuje bupropion
- zdravila za zmanjševanje ravni sladkorja v krvi, ki se imenujejo repaglinid, tolbutamid
- zdravilo, ki preprečuje nastajanje krvnih strdkov, ki se imenuje varfarin
- zdravilom za zmanjševanje nastajanja kisline v želodcu, ki se imenuje omeprazol
- zdravilo, ki se uporablja pri nadzoru visokega krvnega tlaka, ki se imenuje valsartan
- skupina zdravila za zniževanje holesterola, ki se imenujejo statini
- hormonski kontraceptivi, glejte poglavje »Kontracepcija - pri moških in ženskah«

Če kar koli od navedenega velja za vas ali niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Zdravilo VITRAKVI skupaj s hrano in pijačo**

Med jemanjem zdravila VITRAKVI ne jejte grenivk niti ne pijte soka grenivk, ker lahko zviša koncentracijo zdravila VITRAKVI v vašem telesu.

### **Nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Med nosečnostjo ne smete jemati zdravila VITRAKVI, ker učinek zdravila VITRAKVI na nerojenega otroka ni znan.

#### Dojenje

Med jemanjem tega zdravila in še 3 dni po zadnjem odmerku ne dojite. Ni znano, ali se zdravilo VITRAKVI izloča v materino mleko.

### **Kontracepcija - pri moških in ženskah**

Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi.

Če ste v rodni dobi, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja pri vas opravil test nosečnosti.

Med jemanjem zdravila VITRAKVI in najmanj 1 mesec po zadnjem odmerku morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo, če

- bi lahko zanosili. Če uporabljate hormonske kontraceptive, morate uporabljati tudi pregradno kontracepcijsko metodo, kot je npr. kondom.
- imate spolne odnose z žensko, ki je v rodni dobi.

Glede kontracepcijske metode, ki je za vas najbolj primerna, se posvetujte z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil, vožnje kolesa in upravljanja strojev**

Zdravilo VITRAKVI lahko povzroči vrtoglavico ali utrujenost. Če se to zgodi, ne upravljajte vozil, ne vozite kolesa in ne upravljajte orodij ali strojev.

### **Zdravilo VITRAKVI vsebuje:**

- **saharozo:** če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- 22 mg **sorbitola** v 1 ml. Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da vi (ali vaš otrok) ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden vi (ali vaš otrok) vzamete ali dobite to zdravilo.
- manj kot 1 mmol (ali 23 mg) **natrija** na 5 ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.
- 1,2 mg **propilenglikola** v 1 ml. Če je vaš otrok mlajši od 4 tednov, se pred dajanjem zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Še posebno je to pomembno, če otrok prejema tudi druga zdravila, ki vsebujejo propilenglikol ali alkohol.
- **parahidroksibenzoat:** lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

## **3. Kako jemati zdravilo VITRAKVI**

To zdravilo vedno jemljite natančno tako, kot vam je naročila zdravnik ali farmacevt. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Priporočeni odmerek**

#### **Odrasli (starejši od 18 let)**

- Priporočeni odmerek zdravila VITRAKVI je 100 mg (5 ml), dvakrat na dan.
- Zdravnik bo preveril odmerek in ga po potrebi spremenil.

#### **Otroci in mladostniki**

- Pediater vašega otroka bo določil ustrezen odmerek za vašega otroka glede na njegovo višino in telesno maso.
- Največji priporočeni odmerek je 100 mg (5 ml), dvakrat na dan.
- Pediater vašega otroka bo preveril odmerek in ga po potrebi spremenil.

### **Kako jemati to zdravilo**

- Zdravilo VITRAKVI lahko jemljete s hrano ali brez nje.
- Med jemanjem tega zdravila ne jejte grenivke niti ne pijte soka grenivke.

- Poleg tega zdravila boste potrebovali nastavek za steklenico (premera 28 mm) in brizgo, ki se jo lahko uporabi za peroralno dajanje zdravil. Za odmerke manjše od 1 ml uporabite 1 ml-brizge z oznakami po 0,1 ml. Za odmerke 1 ml in več uporabite 5 ml-brizge z oznakami po 0,2 ml.
    - Pritisnite na zaporko steklenice in jo obrnite v nasprotni smeri urinega kazalca, tako da jo odprete.
    - Nastavek za steklenico vstavite v vrat steklenice in preverite, da je dobro pritrjen.
    - Bat potisnite do konca v brizgo in nato brizgo vstavite v odprtino nastavka. Steklenico obrnite na glavo.
    - Brizgo napolnite z majhno količino raztopine tako, da bat povlečete navzdol, nato pa bat potisnite navzgor, da odstranite morebitne mehurčke iz brizge.
    - Povlecite bat navzdol do oznake, ki je enaka odmerku v ml, ki vam ga je predpisal zdravnik.
    - Steklenico obrnite v pravilni položaj in iz nastavka za steklenico odstranite brizgo.
    - Peroralno brizgo dajte v usta, tako da je usmerjena proti notranjosti lica – to vam bo pomagalo pri naravnem požiranju zdravila. Počasi pritisnite na bat.
    - Zaporko steklenice dajte na steklenico in jo dobro zaprite - nastavek pustite v steklenici.
- Če je potrebno, se zdravilo VITRAKVI lahko daje skozi nazogastrično ali gastrično sondo za hranjenje. Za podrobnosti o tem, kako to lahko naredite, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila VITRAKVI, kot bi smeli**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro ali takoj pojdite v bolnišnico. S seboj imejte ovojnjino zdravila in to navodilo.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo VITRAKVI**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek ali če po jemanju tega zdravila bruha. Vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo VITRAKVI**

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da jemljete zdravilo VITRAKVI tako dolgo, kot vam je svetoval zdravnik.

Če ne morete vzeti zdravila, kot vam je predpisal zdravnik, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavi kateri od naslednjih **resnih neželenih učinkov**, se **takoj posvetujte z zdravnikom**:

- občutek omotice (zelo pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov), mravljinčenje, občutek otrplosti ali pekoč občutek v rokah in nogah, težave pri hoji (pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov). To so lahko simptomi **nevroloških težav**.

Zdravnik se lahko odloči za zmanjšanje odmerka ali prekinitev oziroma prenehanje zdravljenja.

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- lahko ste videti bolj bledi in čutite bitje svojega srca, kar so simptomi nizkega števila rdečih krvnih celic (anemija)
- gripi podobni simptomi, vključno z zvišano telesno temperaturo, kar so simptomi nizkega števila belih krvnih celic v krvi (nevtropenija, levkopenija)
- občutek siljenja na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- zaprtje
- bolečine v mišicah (mialgija)
- občutek utrujenosti (šibkosti)
- povečano število jetrnih encimov v izvidih krvnih preiskav
- povečanje telesne mase

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- sprememba okusa (disgevizija),
- mišična šibkost
- zvišane vrednosti »alkalne fosfataze« v izvidih krvnih preiskav (zelo pogosto pri otrocih).

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila VITRAKVI**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki na steklenici poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Ko steklenico odprete, morate zdravilo uporabiti v 30 dneh od odprtja.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je steklenica ali zaporka steklenice poškodovana ali pušča.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije****Kaj vsebuje zdravilo VITRAKVI**

Učinkovina je larotrektinib.

1 ml peroralne raztopine vsebuje 20 mg larotrektiniba (v obliki sulfata).

Druge sestavine zdravila so:

- očiščena voda
- saharoza
- hidroksipropilbetadeks
- glicerol (E 422)
- sorbitol (E 420)
- natrijev citrat (E 331)
- natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (E 339)
- citronska kislina (E 330)
- propilenglikol (E 1520)

- kalijev sorbat (E 202)
- metil parahidroksibenzoat (E 218)
- aroma citrusov
- naravna aroma

Za več informacij glejte poglavje 2, »Zdravilo VITRAKVI vsebuje«.

**Izgled zdravila VITRAKVI in vsebina pakiranja**

Zdravilo VITRAKVI je bistra, rumena do oranžna peroralna raztopina.

Vsaka škatla vsebuje 1 za otroke varno steklenico s 100 ml peroralne raztopine.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**Proizvajalec**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 4247280

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.